

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE FARMACIA**

**Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica**



**SÍNTESIS DEL ESQUELETO TETRACÍCLICO DE LAS  
WELWISTATINAS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**Míriam Ruiz Serrano**

Bajo la dirección de los doctores  
José Carlos Menéndez Ramos  
Pilar López- Alvarado Gutiérrez

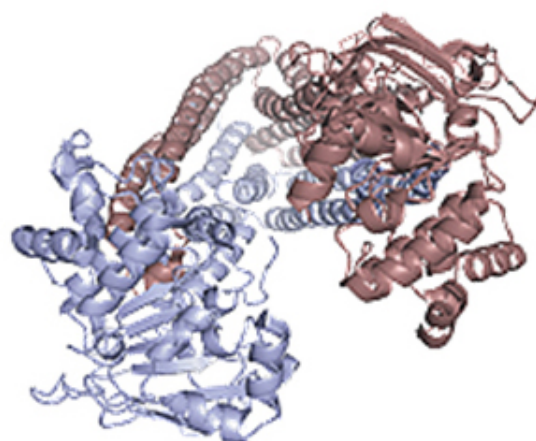
**Madrid, 2011**

**ISBN: 978-84-695-1108-4**

**© Míriam Ruiz Serrano, 2011**



# SÍNTESIS DEL ESQUELETO TETRACÍCLICO DE LAS WELWISTATINAS



MÍRIAM RUIZ SERRANO  
TESIS DOCTORAL  
JUNIO 2011



FACULTAD DE FARMACIA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA



# **SÍNTESIS DEL ESQUELETO TETRACÍCLICO DE LAS WELWISTATINAS**

Tesis doctoral

**MÍRIAM RUIZ SERRANO**

DIRECTORES:      José Carlos Menéndez Ramos  
                            Pilar López-Alvarado Gutiérrez

Madrid, Junio de 2011



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA  
Facultad de Farmacia  
Ciudad Universitaria s/n. 28040 Madrid  
Teléfono 91 394 18 23 Fax: 91 394 18 22  
Correo electrónico: orgyfar@farm.ucm.es

MARÍA TERESA RAMOS GARCÍA, PROFESORA TITULAR DE QUÍMICA ORGÁNICA Y DIRECTORA DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA, EN LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

CERTIFICA:

Que el trabajo contenido en la memoria adjunta, titulada:

**“SÍNTESIS DEL ESQUELETO TETRACÍCLICO DE LAS WELWISTATINAS”**

que presenta **Dña. Miriam Ruiz Serrano** como tesis doctoral, ha sido realizado en los laboratorios de este Departamento bajo la dirección de los Dres. D. José Carlos Menéndez Ramos y Dña. Pilar López-Alvarado Gutiérrez, Profesores Titulares de Química Orgánica.

Y para que conste donde proceda, expido y firmo el presente certificado en Madrid, a 14 de Junio de 2011

Fdo. María Teresa Ramos García



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA  
Facultad de Farmacia  
Ciudad Universitaria s/n. 28040 Madrid  
Teléfono 91 394 18 23 Fax: 91 394 18 22  
Correo electrónico: orgyfar@farm.ucm.es

JOSÉ CARLOS MENÉNDEZ RAMOS Y PILAR LÓPEZ-ALVARADO GUTIÉRREZ,  
PROFESORES TITULARES DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y  
FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA EN LA UNIVERSIDAD  
COMPLUTENSE DE MADRID,

CERTIFICAN:

Que el trabajo contenido en la memoria adjunta, titulada:

**“SÍNTESIS DEL ESQUELETO TETRACÍCLICO DE LAS WELWISTATINAS”**

que presenta **Dña. Miriam Ruiz Serrano**, ha sido realizado en los laboratorios de este Departamento bajo su dirección, y que autorizan su presentación como tesis doctoral.

En Madrid, a 14 de Junio de 2011

Fdo. José Carlos Menéndez

Fdo. Pilar López-Alvarado

## ÍNDICE

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1.- Estructura de las welwitindolinonas	3
1.2.-Propiedades biológicas de las welwitindolinonas	5
1.3.- Biosíntesis de las welwitindolinonas	7
1.4.- Antecedentes bibliográficos de la síntesis de fragmentos de las welwistatinas	10
1.4.1.-Introducción	10
1.4.2.- Síntesis de derivados de ciclohepta[ <i>cd</i> ]indol: fragmento <i>ABC</i> de las welwistatinas	11
1.4.3.- Síntesis del anillo <i>D</i> de la welwistatina	17
1.4.4.- Síntesis del esqueleto completo de las welwistatinas	20
1.4.4.1. Síntesis de Wood	20
1.4.4.2. Síntesis de Rawal	25
1.4.4.3. Síntesis de Simpkins	31
1.4.4.4. Síntesis de Funk	35
1.4.4.5. Síntesis de Shea	39
1.4.4.6. Síntesis de Garg	44
1.4.4.7. Síntesis de Trost	46
1.4.4.8. Síntesis de Martin	49
<b>2. Objetivos</b>	<b>55</b>
<b>3.- Síntesis del núcleo tetracíclico de las welwistatinas</b>	<b>61</b>
3.1.- Intentos de preparación del esqueleto tetracíclico de las welwistatinas a través de una secuencia adición de Michael/acoplamiento intramolecular	63
3.1.1. Síntesis de 2-alquenilidenciclohexanonas	64
3.1.2. Adiciones de Michael de indoles a 2-alquenilidenciclohexanonas	67
3.1.3.- Estudio de la estrategia basada en un acoplamiento intramolecular a través de un carbenoide de rodio intermedio	70
3.1.4.- Intentos de acoplamiento intra- e intermolecular catalizado por paladio	77
3.2.- Obtención del esqueleto carbonado de la welwistatina a través de un proceso dominó Michael/aldol/ <i>N</i> -desprotección	82
3.2.1.- Preparación del material de partida: Cetona de Kornfeld	83

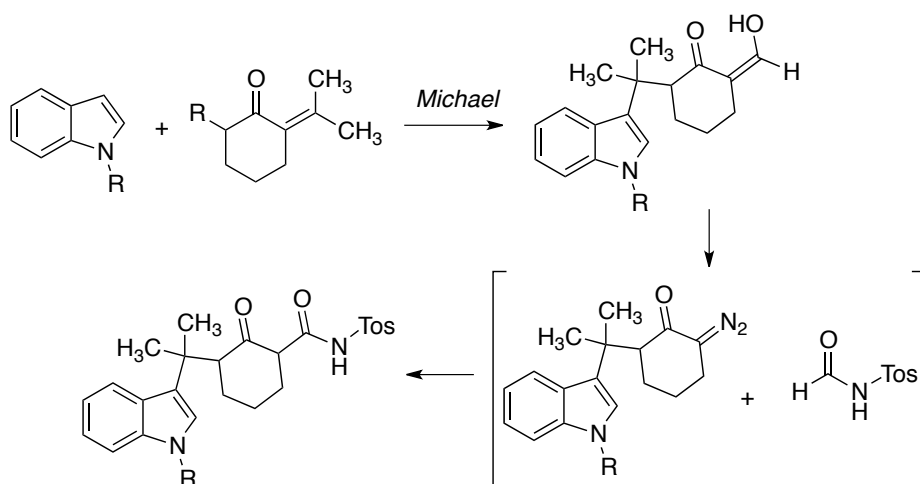


3.2.2.- Obtención de derivados expandidos y funcionalizados en la posición 11 de la cetona de Kornfeld	85
3.2.2.1- Expansión de <b>23</b> con trimetilsilidiazometano	85
3.2.2.2.- Estudios sobre la activación de la posición bencílica de <b>26</b> y <b>27</b>	86
3.2.2.3- Expansión y funcionalización de <b>23</b> con diazoacetato de etilo	89
3.2.3.- Construcción del anillo <i>D</i>	91
3.2.4.- Reacción de <i>N</i> -metilación y funcionalización adicional del anillo <i>D</i>	95
3.2.5.- Oxidación de la posición 2 del anillo de indol	107
3.2.6.- Estudios iniciales de manipulación del grupo éster	113
<b>4.- Desarrollo de un método general de desprotección de <i>N</i>-pivaloilindoles</b>	115
4.1.- Introducción	117
4.2.- Preparación de materiales de partida	120
4.3.- Desprotección de <i>N</i> -pivaloilindoles	122
<b>5. Parte experimental</b>	127
<b>6. Conclusiones</b>	269
<b>6. Conclusions</b>	275
<b>7. Espectros</b>	281

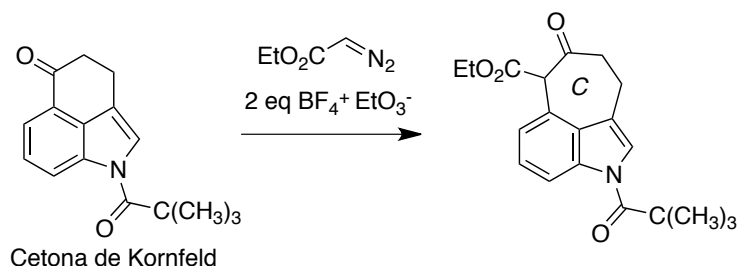
## RESUMEN

Las principales transformación de interés sintético que se han puesto a punto en este trabajo de tesis doctoral y que nos han permitido sintetizar el núcleo tetracíclico de las welwistatinas pueden resumirse en los siguientes puntos:

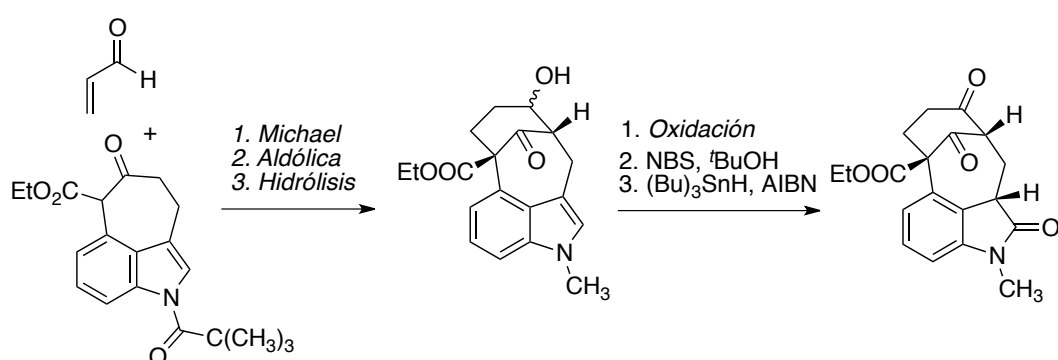
- 1- Preparación de derivados de  $\alpha$ -isopropilidenciclohexanona cuyo tratamiento posterior con el indol o el *N*-metilindol por irradiación ultrasónica en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico, proporciona los aductos de Michael esperados sobre los que se ensayaron diversas condiciones de ciclación. Una de éstas proporciona un nuevo acceso a *N*-tosil- $\beta$ -cetoamidas cíclicas, cuando tiene lugar la reacción entre derivados de 2-formilciclohexanona y tosilhidrazina, seguida del tratamiento del crudo de reacción con trifluoroacetato de rodio.



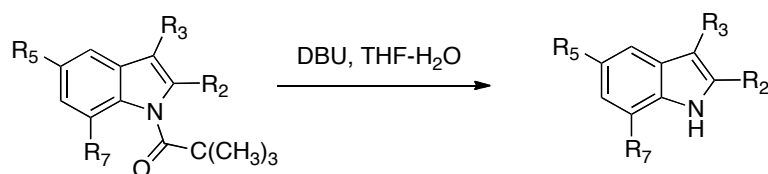
- 2- Se consiguió la formación del anillo C del sistema ciclohexa[*cd*]indol de los derivados de welwistatina, por expansión e inserción regioselectiva de diazoacetato de etilo en presencia, de tetrafluoroborato de trietiloxonio, de la cetona de Kornfeld.



- 3- Se logró el acceso al núcleo tetracíclico de las welwistatinas a través de una secuencia de reacciones dominó aniónicas que incluye una adición de Michael, adición aldólica e hidrólisis del grupo pivaloilo, lo cual constituye la síntesis más eficaz de las descritas hasta la fecha de este tipo de estructuras. Además, esta estrategia sintética deja un grupo hidroxilo en la posición 14 del anillo D que permitirá su posterior funcionalización. La reacción de los derivados tetracíclicos indólicos con N-bromosuccinimida en alcohol *terc*-butílico, seguida de deshalogenación reductora en condiciones radicalarias, permite la obtención diastereoselectiva de derivados de oxindol con la configuración relativa de la 3-epiwellwistatina.



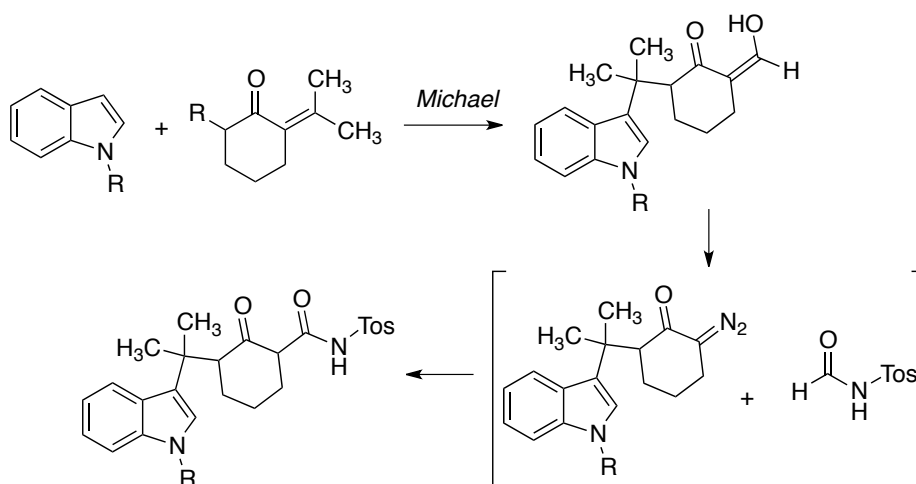
- 4- Finalmente se ha desarrollado un nuevo método de desprotección de sistemas de *N*-pivaloilindol y *N*-pivaloilcarbazol por reacción de estos con DBU en tetrahidrofurano húmedo.



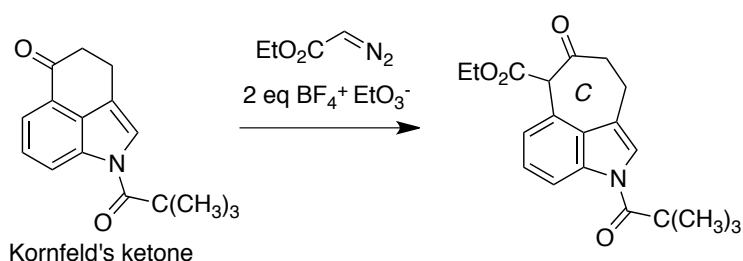
## SUMMARY

The main synthetic transformations developed in the course of this work, which have ultimately led to a synthesis of the tetracyclic core of the welwistatins, can be summarized as follows:

- 1- Preparation of  $\alpha$ -isopropylidenecyclohexanone derivatives, whose subsequent treatment with indole or *N*-methylindole in the presence of *p*-toluenesulfonic acid under ultrasound irradiation affords Michael adducts that were used as the starting materials for several types of attempted intramolecular cross-coupling reactions. One of these reactions led to a new entry into cyclic *N*-tosyl- $\beta$ -ketoamides via the rhodium trifluoroacetate-catalyzed coupling of a 2-formylcyclohexanone and tosylhydrazine.

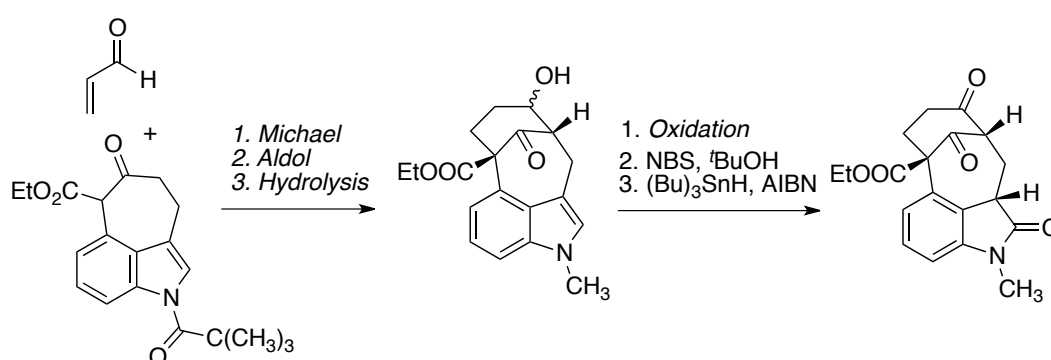


- 2- The synthesis of the C ring of the cyclohexa[*cd*]indole moiety of the welwistatins was achieved by regioselective ring expansion of Kornfeld's ketone via the triethyloxonium tetrafluoroborate-promoted insertion of ethyl diazoacetate.

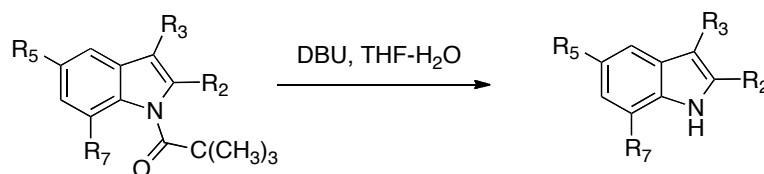




- 3- Ready access to the tetracyclic core of the welwistatins was achieved through a domino process comprising Michael and aldol additions and in situ hydrolysis of the pivaloyl group. This sequence constitutes the most efficient synthesis of the welwistatin skeleton to date and, furthermore, it introduces a hydroxy group at C-14, allowing the subsequent functionalization of the welwistatin D ring. Treatment of the tetracyclic indoles with *N*-bromosuccinimide in *tert*-butyl alcohol, followed by reductive dehalogenation under free-radical conditions, leads to their diastereoselective transformation into the corresponding oxindole systems, with a relative configuration identical to that of 3-epiwelwistatin.



- 4- Finally, a general method has been developed for the deprotection of *N*-pivaloylindoles and *N*-pivaloylcarbazoles, involving their treatment with DBU in wet tetrahydrofuran.



## **1. INTRODUCCIÓN**



### 1.1.- ESTRUCTURA DE LAS WELWITINDOLINONAS

Las welwitindolinonas constituyen una familia de alcaloides que presentan una estructura oxindólica poco habitual (Figura 1.1). El primer compuesto de este grupo fue aislado en 1994 por Moore y colaboradores a partir de extractos lipófilos de las algas cianofíceas (cianobacterias) *Hapalosiphon welwitschii* y *Westiella intricata*.<sup>1</sup> Estos extractos mostraron actividad reversora de la multirresistencia a agentes antitumorales (MDR: multidrug resistance), actividad insecticida y actividad antifúngica. Las dos primeras propiedades se asociaron principalmente al isotiocianato de *N*-metilwelwitindolinona C, también conocida como *N*-metilwelwistatina (I), que es el componente mayoritario del extracto. Junto a este compuesto, se aislaron otros derivados de estructura oxindólica semejante que presentan un puente entre las posiciones 3 y 4, como el isotiocianato de welwitindolinona C (II) y su *N*-metil derivado (III), isotiocianato de welwitindolinona B (IV) y el isonitrilo de *N*-metilwelwitindolinona C (V). También existen algunos compuestos donde se observa inversión de un estereocentro, como por ejemplo el 3-epi derivado de la *N*-metilwelwistatina (VI). Además de estos productos, se identificó otro con una estructura

---

<sup>1</sup> Stratmann, K.; Moore, R. E.; Bonjouklian, R.; Deeter, J. B.; Patterson, G. M. L.; Shaffer, S.; Smith, C. D.; Smitka, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9935.



novedosa derivada del espirociclobutanooxindol, el isonitrilo de welwitindolinona A (**VII**). Trabajos posteriores han permitido el aislamiento a partir de diversas especies de *Fischerella* de welwitindolinonas oxidadas, que presentan un grupo hidroxilo en posición 3 (compuestos **VIII**) o un agrupamiento de tipo éter enlazando los carbonos C-3 y C-14, así como oxidación de la posición 13 del sistema tricíclico (isonitrilo de *N*-metilwelwitindolinona D, **IX**).<sup>2</sup>

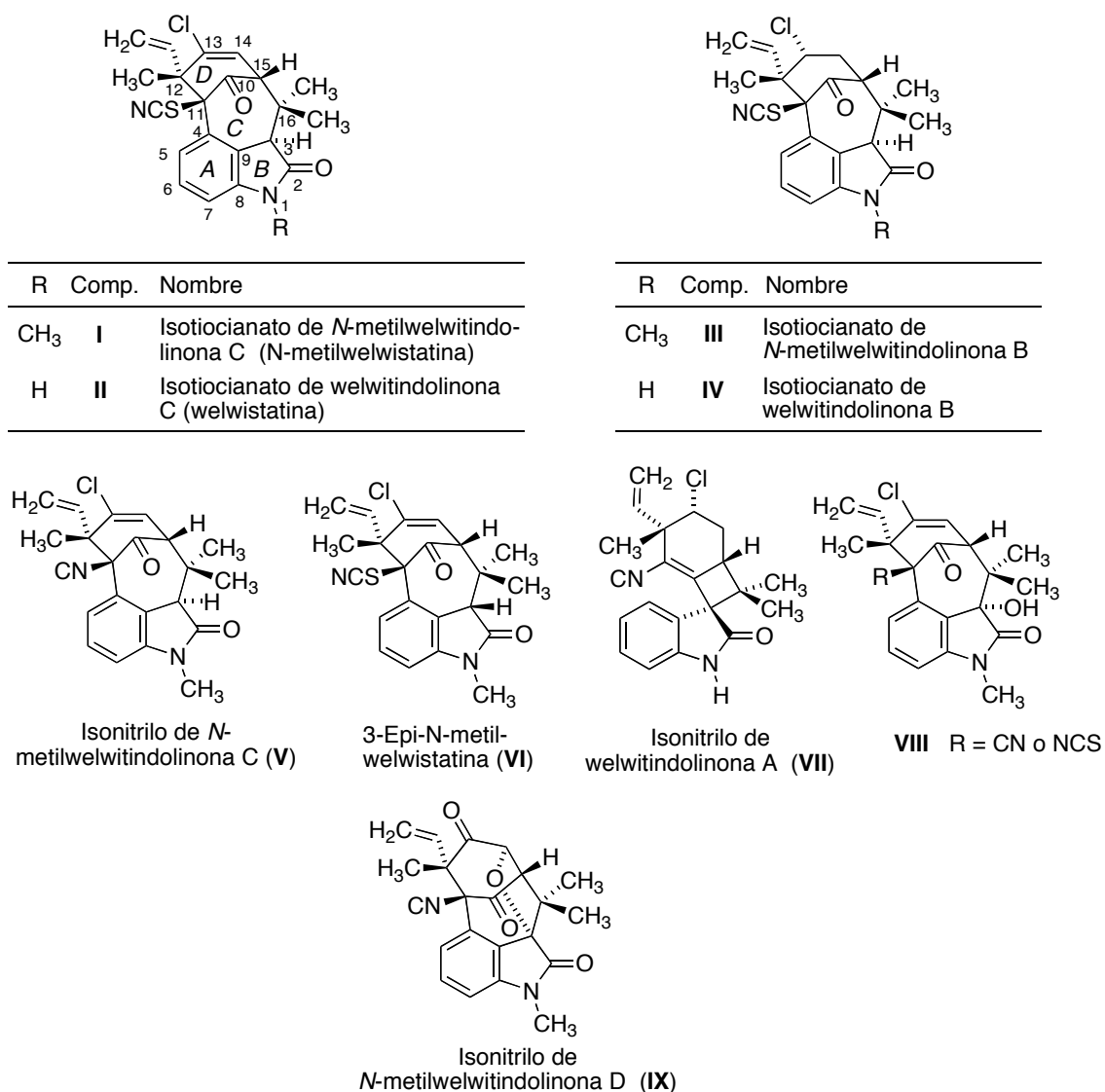


Figura 1.1

<sup>2</sup> Jiménez, J. J.; Huber, H.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 569.

## 1.2.-PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LAS WELWITINDOLINONAS

La inhibición de la resistencia múltiple a agentes antitumorales (MDR) es una de las propiedades más importantes de la welwistatina. De hecho, las cianobacterias marinas presentan un gran interés en la búsqueda de nuevos moduladores MDR ya que se ha calculado que al menos 1% de sus extractos tienen esta actividad. Debe destacarse que los conocimientos sobre relaciones estructura-actividad en la familia de las welwitindiolinonas son muy limitados, debido a que muchos de los productos naturales mencionados en el apartado anterior se aislaron en cantidades demasiado pequeñas para su estudio biológico.

*In vitro*, el fenotipo MDR ha sido relacionado principalmente con la hiperproducción de una glicoproteína de membrana de 170 kD (P-gp 170), miembro de la superfamilia de proteínas de transporte dependientes de ATP conocida como transportadores ABC (ATP-Binding Cassette). El compuesto **1** disminuye la resistencia inducida por la P-gp 170 en células MCF-7/ADR frente a fármacos antitumorales tales como, vinblastina, taxol, actinomicina D, daunomicina y colchicina (aunque no frente al menos lipófilo *cis*-platino), a dosis del orden de  $10^{-7}$  M,<sup>3</sup> que representan una potencia entre 20-100 veces mayor que el verapamilo, utilizado como compuesto anti-MDR de referencia.<sup>4</sup> Aunque la relación estructura-actividad de la welwistatina no está totalmente establecida, la presencia del grupo isotiocianato parece desempeñar un papel muy importante en la inhibición de P-gp 170, ya que los análogos naturales de la welwistatina en los que este grupo se reemplazó por un grupo isonitrilo resultaron ser inactivos y, por otra parte, algunos isotiocianatos sencillos han mostrado actividad anti-MDR.<sup>5</sup> La interacción de la welwistatina con P-gp 170 fue corroborada por ensayos de fotoafinidad empleando proteínas de transporte marcadas con [<sup>3</sup>H]-azidopina en membranas de células SK-VLB-1.<sup>3</sup>

---

<sup>3</sup> Smith, C. D.; Zilfou, J. T.; Stratmann, K ; Patterson, G. M. L.; Moore, R. E. *Mol. Pharmacol.* **1995**, *47*, 241.

<sup>4</sup> Revisiones de inhibidores de MDR: (a) Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 159. (b) Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Med. Res. Rev. Online* **2004**, *1*, 419.

<sup>5</sup> (a) Tseng, E.; Kamath, A.; Morris, M. E. *Pharm. Res.* **2002**, *19*, 1509. (b) Kerr, I. D.; Simpkins, N. S. *Lett. Drug Des. Discov.* **2006**, *3*, 607.

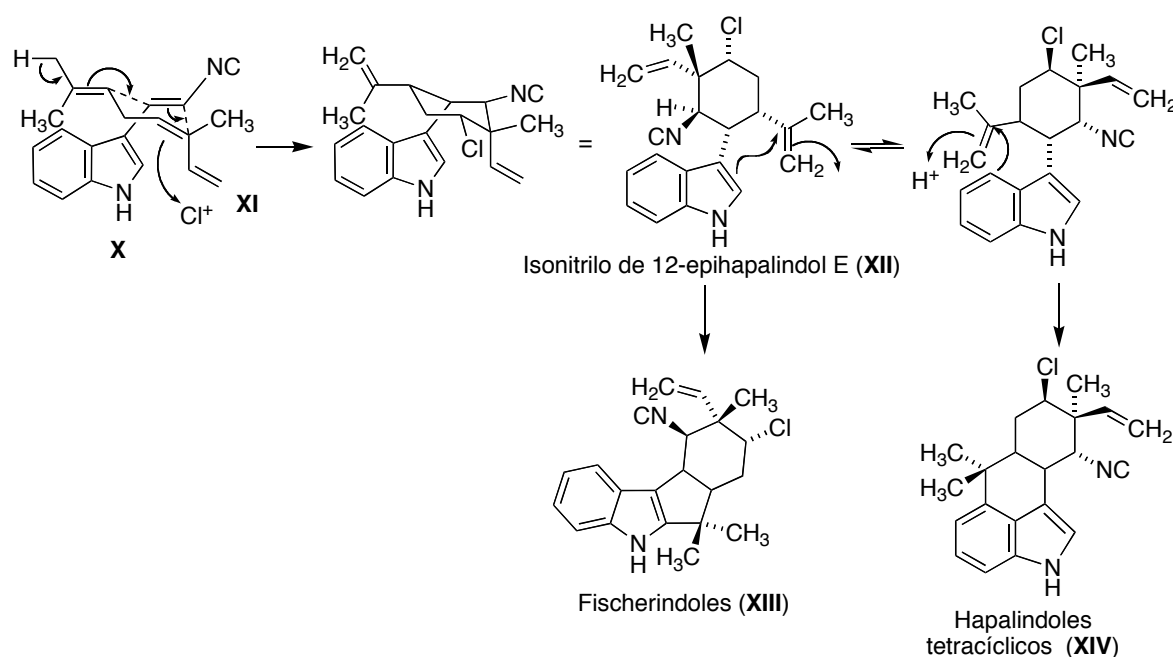
La welwistatina también inhibe la proliferación celular mediante la depleción reversible de microtúbulos celulares en células tumorales de ovario y en células del músculo liso vasculares de tipo A-10, por inhibición de la polimerización de tubulina, aunque no altera la capacidad de la tubulina para unirse a [<sup>3</sup>H] colchicina o hidrolizar GTP.<sup>6</sup> Debido a la citotoxicidad provocada por la inhibición de la polimerización de la tubulina, principal mecanismo de acción de fármacos antitumorales como la vincristina y la vinblastina, y a que la sobreexpresión celular de P-gp no induce resistencia a la welwistatina, este producto natural podría ser un buen candidato en la quimioterapia contra tumores resistentes a fármacos.

---

<sup>6</sup> Zhang, X.; Smith, C. D. *Mol. Pharmacol.* **1996**, *49*, 288.

### 1.3. BIOSÍNTESIS DE LAS WELWITINDOLINONAS

Las welwitindolinonas están biogénicamente relacionadas con otras familias de productos naturales conocidos como fischerindoles y hapalindoles, como se indica en la propuesta biosintética realizada por Moore<sup>1</sup> que se resume en los esquemas 1.1 y 1.2. En ella, un ión cloronio induce la condensación del isonitrilo **X**, derivado de L-triptófano y el polieno **XI**, derivado del pirofosfato de geranilo, dando lugar hipotéticamente al intermedio **XII** conocido como isonitrilo de 12-epihapalindol E, que ha sido propuesto como el precursor común de todos estos alcaloides.<sup>7</sup> Una condensación enzimática catalizada por ácidos del grupo isopropenilo sobre las posiciones 2 ó 4 del anillo de indol podría llevar a la formación de los fischerindoles **XIII** o los hapalindoles **XIV**, respectivamente (esquema 1.1).



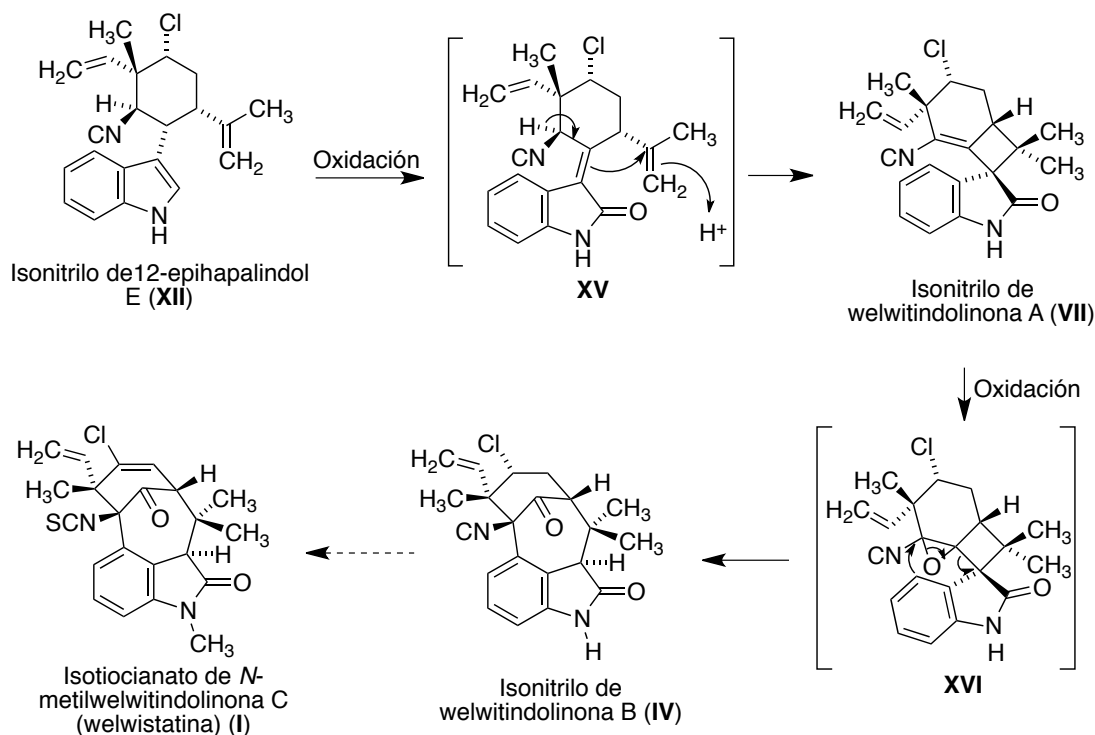
Esquema 1.1

Por otro lado, la oxidación del sistema indólico en **XII** daría **XV**, un precursor directo del derivado espiránico **VII** (isonitrilo de welwitindolinona A). Con la epoxidación posterior del doble enlace del ciclohexeno se llegaría a **XVI**, que mediante una reacción intramolecular de tipo Friedel-Crafts permitiría obtener finalmente el compuesto **IV**, que contiene el esqueleto

<sup>7</sup> Park, A.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3257.



de la welwitindolinona. El origen del grupo isotiocianato en compuestos como **I** está menos claro, y dicho grupo podría formarse directamente a partir de un tiocianato inorgánico o por la introducción de un átomo de azufre en un isonitrilo intermedio<sup>8</sup> (esquema 1.2).

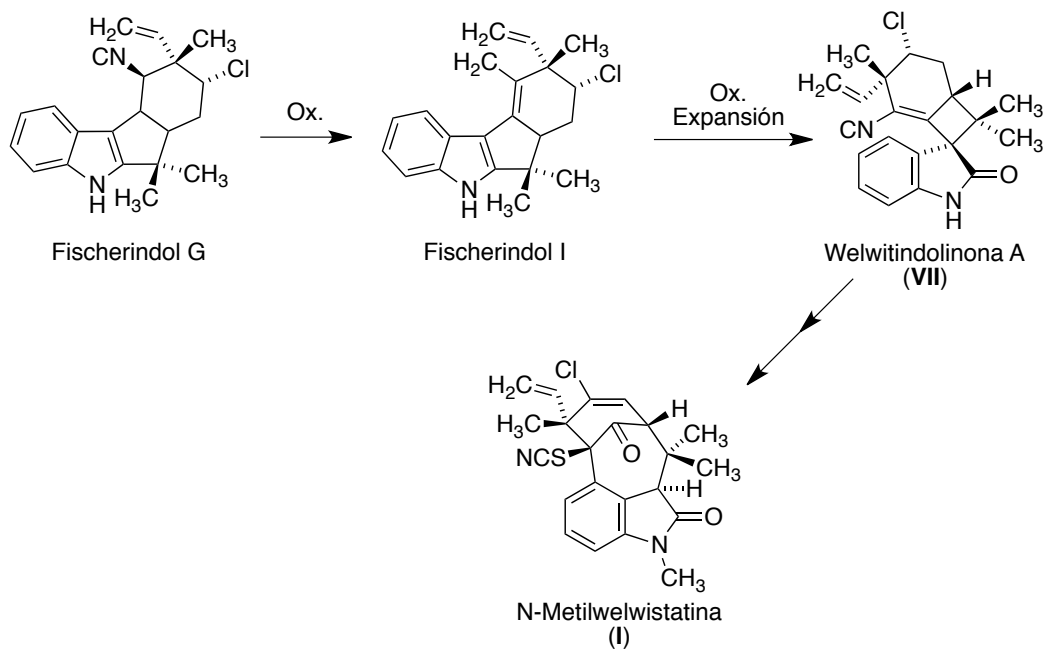


Esquema 1.2

Algunos detalles fundamentales de esta hipótesis biosintética han sido cuestionados recientemente. Así, Baran ha determinado que la transformación de **XV** en **VII** es termodinámicamente desfavorable. Además, ha propuesto que el papel de **XII** como intermedio es dudoso debido a la ausencia de estructuras similares entre los miembros naturales conocidos de la familia hapalindol-fischerindol-welwitindolinona. Por ese motivo, Baran propone al fischerindol I como el verdadero precursor de la welwitindolinona A **VII**, la cual, a su vez, serviría de precursor a la welwistatina (esquema 1.3) La transformación del fischerindol en la welwitindolinona A ha sido demostrada por estudios sintéticos del propio

<sup>8</sup> Bornemann, V.; Patterson, G. M. L.; Moore, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2339.

grupo de Baran,<sup>9</sup> aunque por el momento no se ha logrado transformar la welwitindolinona A en welwistatina.



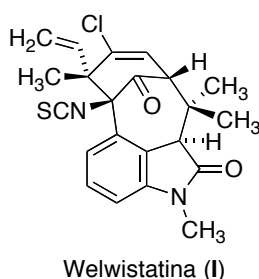
Esquema 1.3

<sup>9</sup> (a) Baran, P. S.; Richter, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15394. (b) Baran, P. S.; Maimone, T. J.; Richter, J. M. *Nature* **2007**, 446, 404.

## 1.4.- ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS DE LA SÍNTESIS DE FRAGMENTOS DE LAS WELWISTATINAS

### 1.4.1.-Introducción

Además de su interés biológico, la estructura de las welwistatinas (**I**) supone un reto sintético debido a su esqueleto de cuatro ciclos condensados, en el que un sistema de oxindol y uno de ciclohexanona se encuentran enlazados a través de un anillo de siete eslabones. Además, poseen cuatro centros estereogénicos, de los cuales dos son centros cuaternarios adyacentes, junto con un tercer carbono cuaternario que presenta dos metilos geminales y dos fragmentos reactivos y poco habituales como el grupo isotiocianato y el cloruro de vinilo (figura 1.2).



- Sistema cíclico condensado y novedoso
- Sistema biciclo[4.3.1]decano con un oxindol
- Cuatro estereocentros, dos de ellos cuaternarios
- Tres carbonos cuaternarios, dos de ellos adyacentes
- Un sustituyente *gem*-dimetilo
- Función nitrogenada en un cabeza de puente
- Funciones lábiles poco frecuentes: isotiocianato, cloruro de vinilo

Figura 1.2

Existen algunas aproximaciones a la preparación de sistemas de tipo ciclohepta[*cd*]indol y biciclo[4.3.1]decano,<sup>10</sup> estructuralmente relacionados con los fragmentos *ABC* y *CD* de la welwistatina, respectivamente, pero muchos de estos métodos no podrían ser aplicados fácilmente en la práctica para lograr la síntesis de esta molécula y no se comentarán aquí. Por ejemplo, muchas estrategias empleadas con éxito para la obtención del sistema de ciclohepta[*cd*]indol están basadas en ciclaciones radicálicas intramoleculares<sup>11</sup> o en reacciones de Heck.<sup>12</sup> En algunos de los ejemplos publicados, un sustituyente en C-2 del indol evita la reacción en esta posición, pero hacen que el producto obtenido sea inadecuado para la obtención de la estructura de oxindol de la welwistatina.

<sup>10</sup> Revisión: Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 65.

<sup>11</sup> Yokoyama, Y.; Matsushima, H.; Takashima, M.; Suzuki, T.; Murakami, Y. *Heterocycles* **1997**, *46*, 133.

<sup>12</sup> Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 731.

Aunque todavía no se ha logrado la síntesis completa de ninguna de las welwistatinas, ya hay varios grupos que han completado la síntesis del esqueleto tetracíclico.<sup>13</sup>

#### 1.4.2. Síntesis de derivados de ciclohepta[cd]indol: fragmento ABC de las welwistatinas

Las síntesis conocidas actualmente de derivados del sistema de ciclohepta[cd]indol se basan en las siguientes aproximaciones (figura 1.3):

- Creación del anillo C por ciclación intramolecular sobre C-4 de derivados de indol u oxindol sustituidos en 3.
- Expansión de sistemas de ciclohexa[cd]indol.
- Creación del indol por ciclación de derivados de benzociclohepteno.

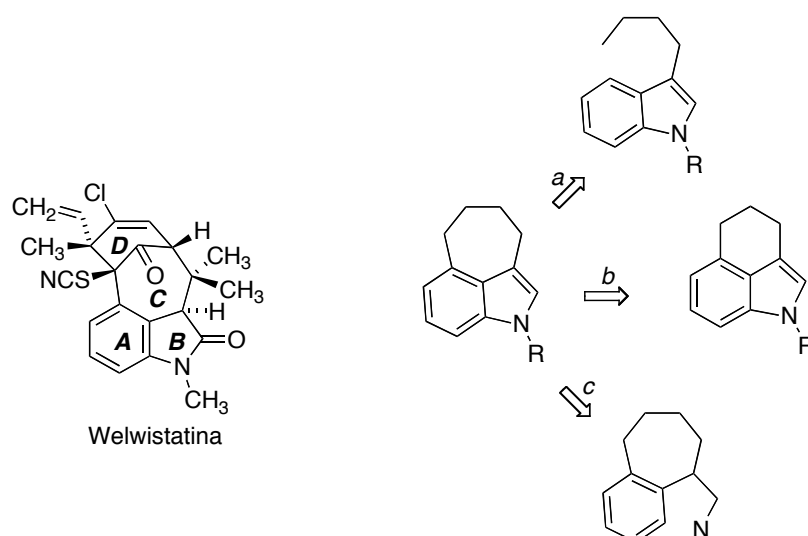


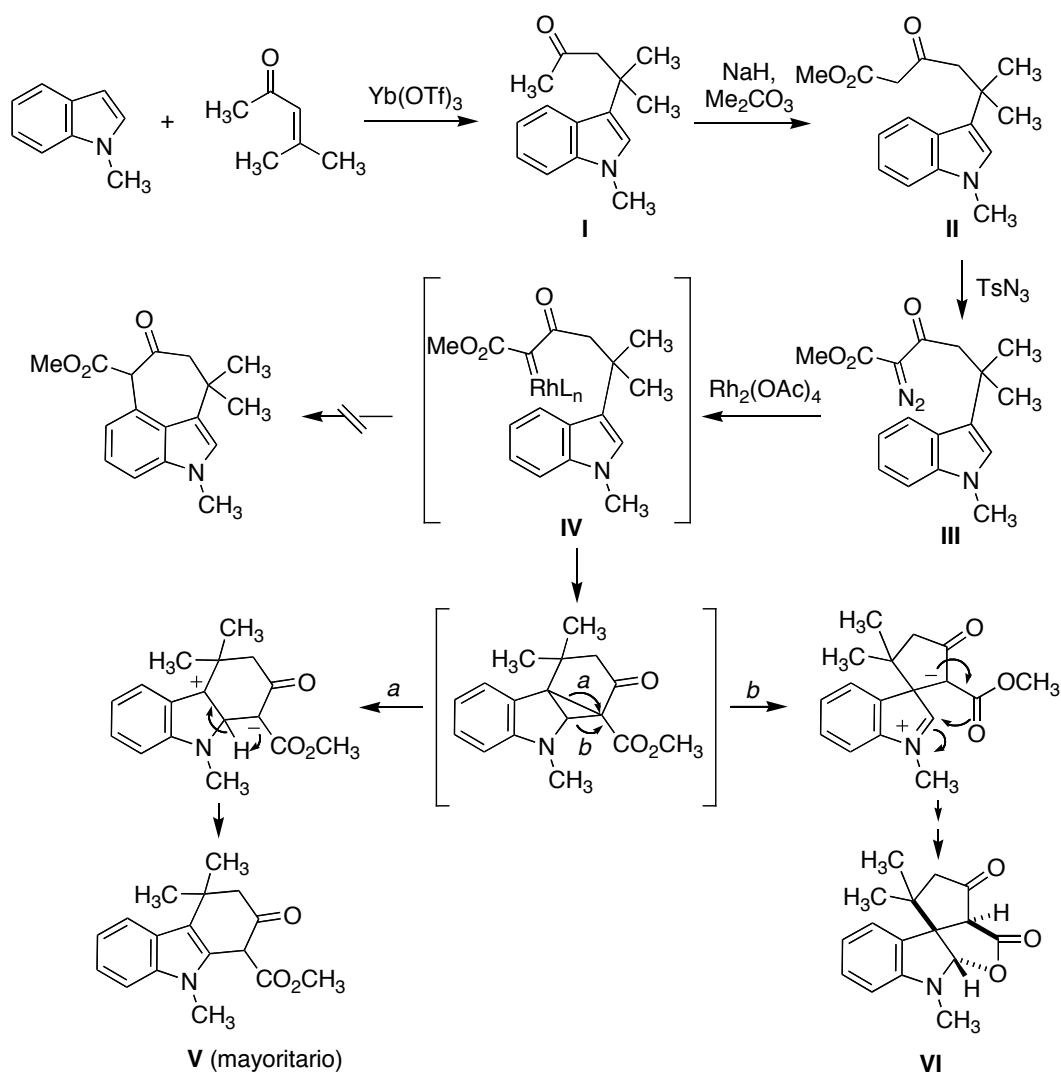
Figura 1.3

##### a) Ciclación intramolecular

La primera aproximación mencionada ha presentado grandes dificultades, habiendo fracasado todos los intentos de crear el anillo C por inserción de un carbenoide de rodio. Como se muestra en el esquema 1.4, el tratamiento del 1-metilindol con 4-metil-3-

<sup>13</sup> Revisiones: (a) Menéndez, J. C. *Top. Heterocycl. Chem.* **2007**, 11, 63. (b) Brown, L. E.; Konopelski, J. P. *Org. Prep. Proced. Int.* **2008**, 40, 411.

pentenona en presencia de triflato de iterbio como ácido de Lewis<sup>14</sup> condujo al compuesto **I**, que se transformó en dos pasos en el  $\alpha$ -diazot- $\beta$ -cetoéster **III**. Cuando este compuesto se trató con acetato de rodio, no se logró inducir la formación de un ciclo de siete lados sino que se aislaron los compuestos **V** y **VI**, procedentes ambos de la inserción en la posición 2 del indol.

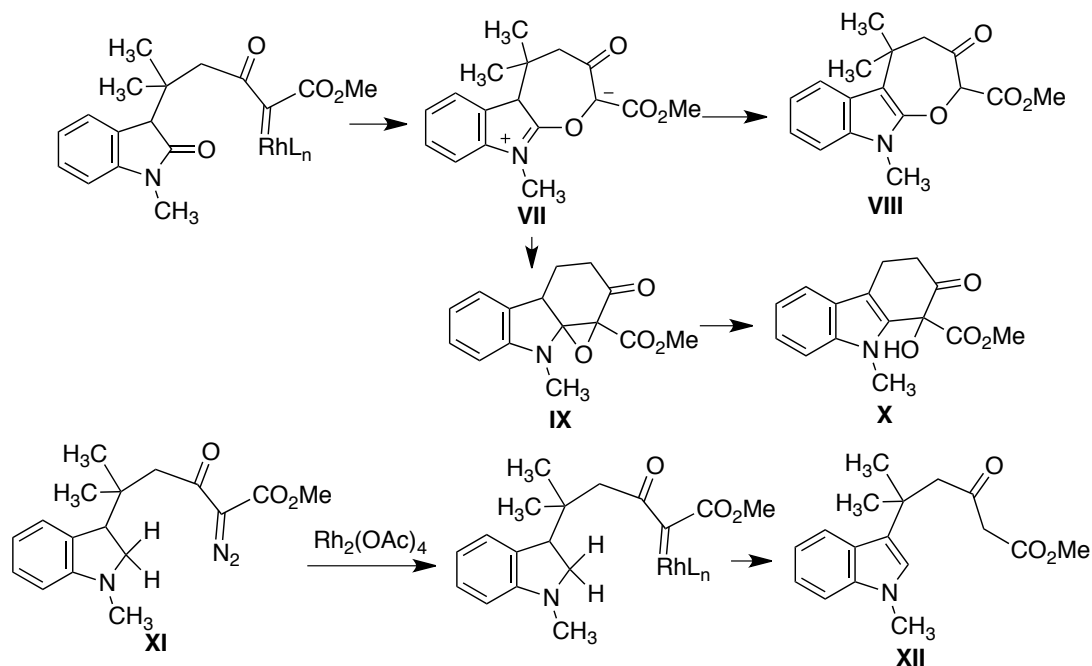


Esquema 1.4

También fracasaron los intentos de llevar a cabo la ciclación deseada en derivados de oxindol y de indolina. En el primer caso, se aislaron los productos de reacción **VIII** y **X**, cuya

<sup>14</sup> Harrington, P.; Kerr, M. A. *Synlett* **1996**, 1047. b) Harrington, P.; Kerr, M. A. *Can. J. Chem.* **1998**, 76, 1256.

formación puede interpretarse admitiendo una ciclación inicial al compuesto **VII**, seguida de migración de un protón para originar **VIII** o bien de una ciclación intramolecular al epóxido **IX** y apertura de éste para dar **X**. En el segundo, el tratamiento de **XI** con acetato de rodio condujo al compuesto **XII**, procedente de un proceso de dismutación intramolecular del carbenoide de rodio intermedio (esquema 1.5):<sup>15</sup>



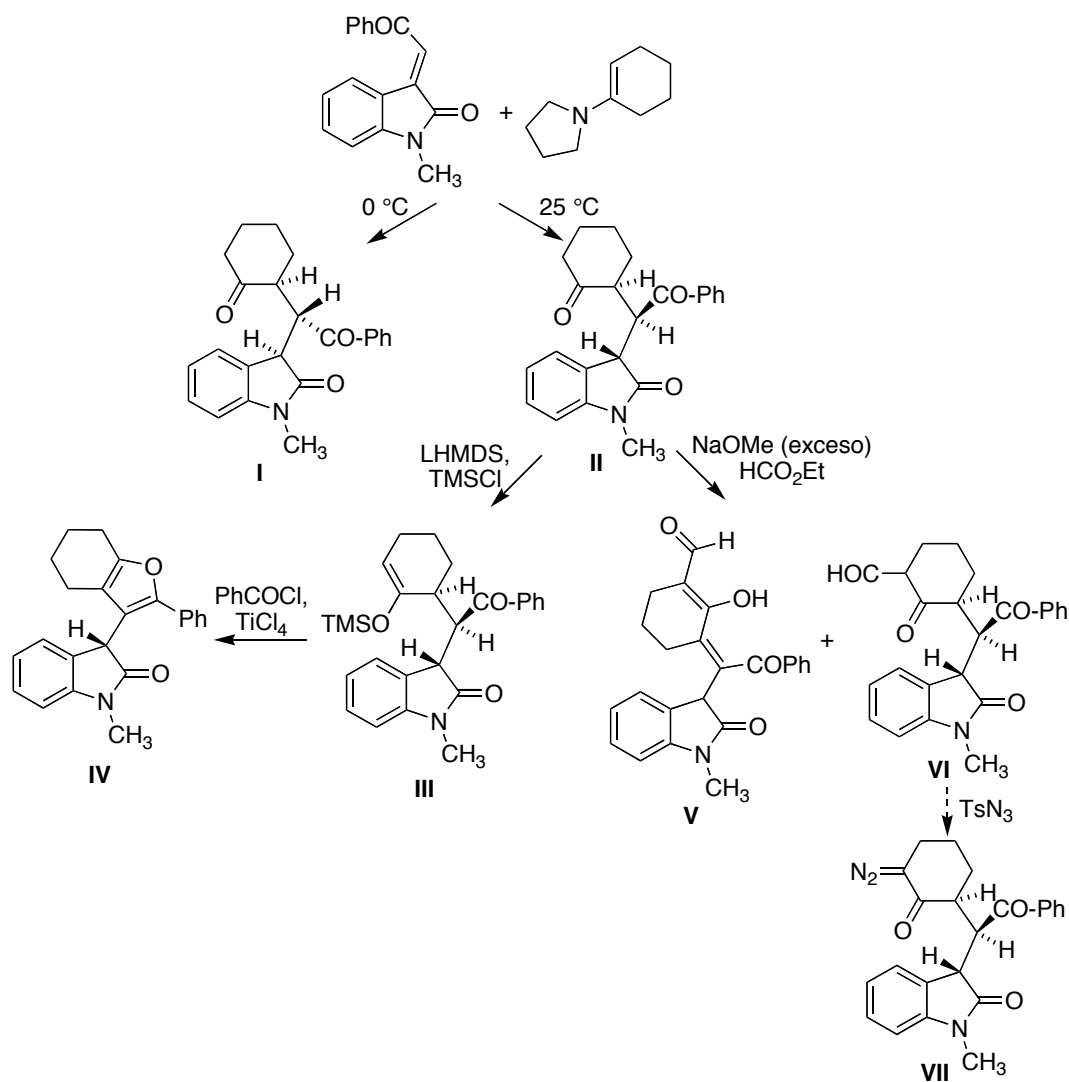
Esquema 1.5

En una aproximación relacionada, se han realizado intentos infructuosos de crear el esqueleto completo de la welwistatina a través de reacciones de inserción de carbenoides de rodio (esquema 1.6). Durante estos estudios, se ha demostrado que, en función de la temperatura, es posible controlar la reacción entre el 3-benciliden-1-metiloxindol y la 1-ciclohexenilpirrolidina para dar de forma estereocontrolada los compuestos **I** o **II**. En un intento de benzoilar la posición vecina al carbonilo de la subestructura de ciclohexanona para facilitar la posterior introducción del grupo diazo,<sup>16</sup> se transformó **II** en el silil éter **III**, pero el tratamiento de éste con cloruro de benzoílo en diversas condiciones condujo únicamente al derivado de furano **IV**, a través de una reacción de tipo Paal-Knorr. Por otra

<sup>15</sup> Jung, M. E.; Slowinski, F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6835.

<sup>16</sup> a) Regitz, M.; Rütter, J. *Chem. Ber.* **1968**, 101, 1263. b) Regitz, M. *Angewandte Chem.* **1967**, 79, 786.

parte, fue posible la formilación de **II** en la posición deseada por tratamiento con formiato de etilo y un gran exceso de etóxido sódico para dar **VI**, pero el producto mayoritario de esta reacción fue el derivado deshidrogenado **V**, lo que indujo a abandonar la ruta.<sup>17</sup>

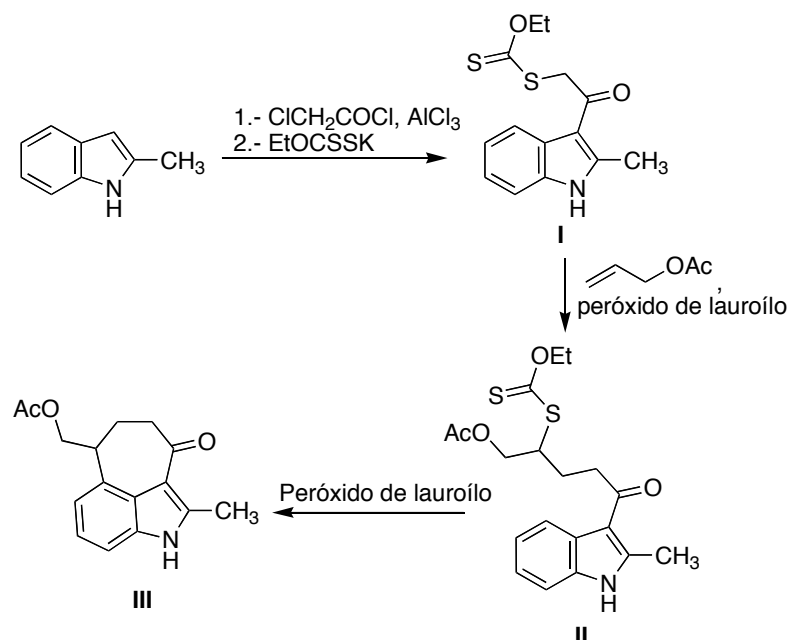


Esquema 1.6

Una reacción que ha permitido obtener un heterociclo similar al sistema ABC de la welwistatina por reacción sobre C-4 se basa en la ciclación en condiciones radicalarias de derivados de indol metilados en C-2, para evitar la competencia de dicha posición. Así, el tratamiento del xantato **I** con acetato de vinilo y peróxido de lauroilo, como iniciador de

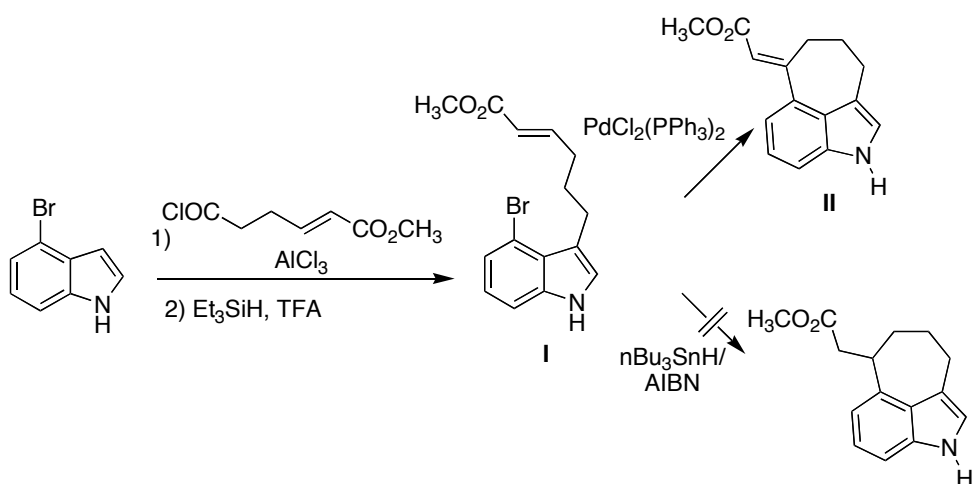
<sup>17</sup> López-Alvarado, P.; García-Granda, S.; Álvarez-Rúa, C.; Avendaño, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1702.

procesos radicalarios, conduce a **II**, que se cicla al compuesto deseado **III** mediante un nuevo tratamiento con peróxido de lauroilo (esquema 1.7).<sup>12</sup> No obstante, la presencia del metilo en C-2 hace que los derivados obtenidos no puedan transformarse posteriormente en el sistema de oxindol presente en la welwistatina.



Esquema 1.7

También se ha descrito la creación de una estructura relacionada con el sistema *ABC* de la welwistatina a través de una reacción de Heck intramolecular del compuesto **I** (esquema 1.8), siendo interesante destacar que en este caso falló una reacción radicalica similar a la representada en el esquema 1.7.<sup>11</sup>

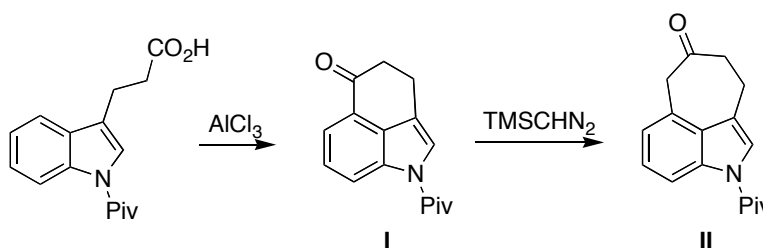


Esquema 1.8



**b) Expansión de sistemas de ciclohexa[cd]indol**

La presencia de un grupo pivalóilo en el nitrógeno del indol impide, por motivos estéricos, que la posición 2 participe en reacciones de sustitución aromática electrófila, lo que ha permitido la preparación de derivados de ciclohexa[cd]indol con un grupo carbonilo en la posición bencílica (compuestos **I**).<sup>18</sup> La homologación de **I** por tratamiento con trimetilsilildiazometano condujo al compuesto **II**<sup>19</sup> (esquema 1.9).



Esquema 1.9

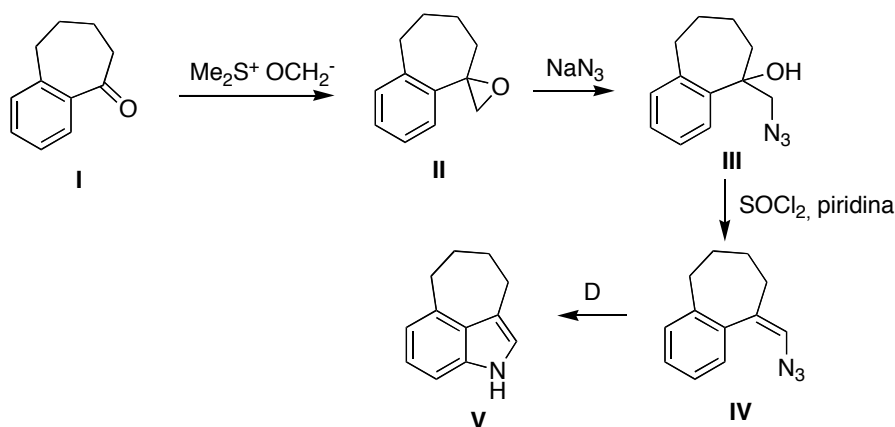
**c) Ciclación de benzocicloheptenos**

Dentro de un trabajo más amplio destinado a la preparación de indoles con un puente entre las posiciones 3 y 4, se ha publicado un ejemplo de síntesis de un sistema de ciclohepta[cd]indol.<sup>20</sup> El procedimiento consiste en la epoxidación de la benzociclohepten-1-ona, seguida de apertura del epóxido con azida sódica, deshidratación para dar el compuesto **IV** y termolisis para generar un nitreno cuya inserción en el anillo bencénico conduce a la formación del anillo de indol (esquema 1.10). También se ha utilizado una expansión de anillo en la síntesis del esqueleto de la welwistatina de Wood, que se comentará más adelante.

<sup>18</sup> a) Teranishi, K.; Hayashi, S.; Nakatsuka, S.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 44, 8173. b) Teranishi, K.; Hayashi, S.; Nakatsuka, S.; Goto, T. *Synthesis* **1995**, 506.

<sup>19</sup> Horwell, D. C.; McKiernan, M. J.; Osborne, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8729.

<sup>20</sup> Beck, A. L.; Coates, W. J.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 689.

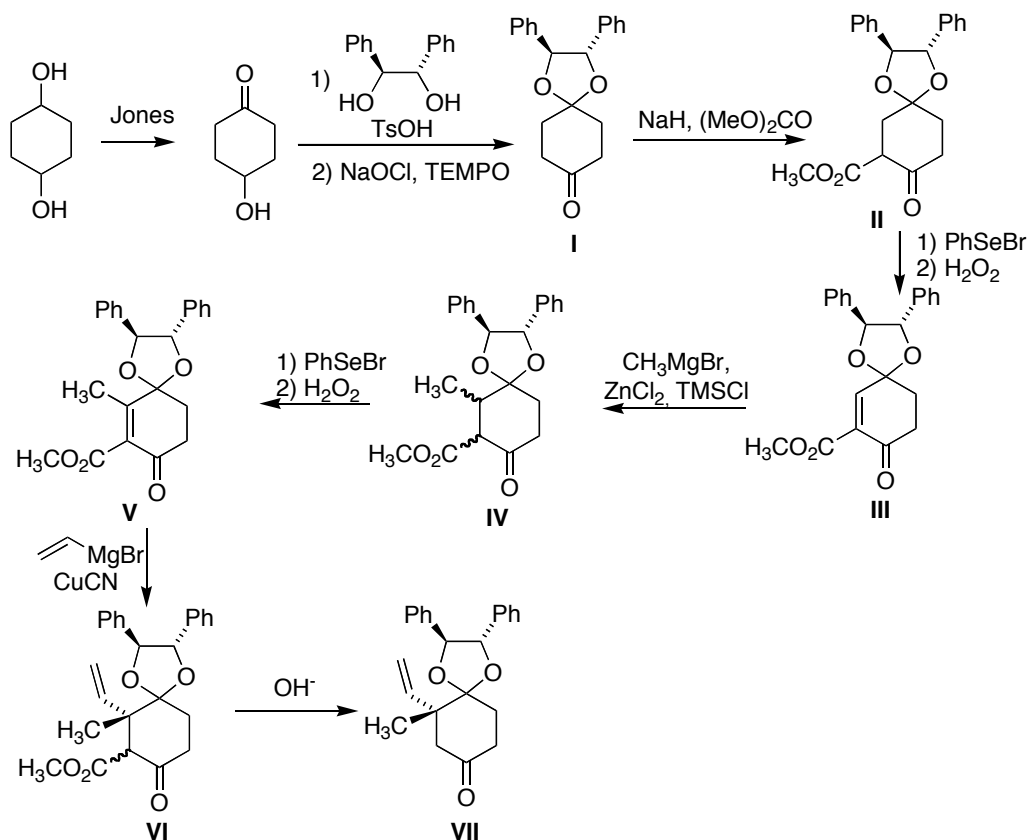


Esquema 1.10

#### 1.4.3.- Síntesis del anillo *D* de la welwistatina

Konopelski<sup>21</sup> ha descrito una síntesis estereoselectiva de un derivado de ciclohexano relacionado con el anillo *D* de la welwistatina, basada en la quiralidad de la (*R,R*)-hidrobenzoína (esquema 1.11). El tratamiento del compuesto **I** con carbonato de metilo en medio básico condujo al compuesto  $\beta$ -dicarbonílico **II**, en el que se creó un doble enlace conjugado con ambos carbonilos por introducción de un grupo fenilselenilo, seguida de oxidación a selenóxido y eliminación, resultando el compuesto **III**. La adición conjugada de bromuro de metilmagnesio seguida de un nuevo proceso de selenación-oxidación-deselenación proporcionó el compuesto **V**, sobre el que se practicó una nueva adición conjugada, esta vez con bromuro de vinilmagnesio, que transcurrió con una diastereoselectividad de 8:2 a favor del compuesto deseado **VI**. Finalmente, se eliminó el grupo éster de **VI** por hidrólisis y descarboxilación, obteniéndose el compuesto **VII**.

<sup>21</sup> Konopelski, J. P.; Deng, H.; Schiemann, K.; Keane, J. M.; Olmstead, M. M. *Synlett* **1988**, 1105.



Esquema 1.11

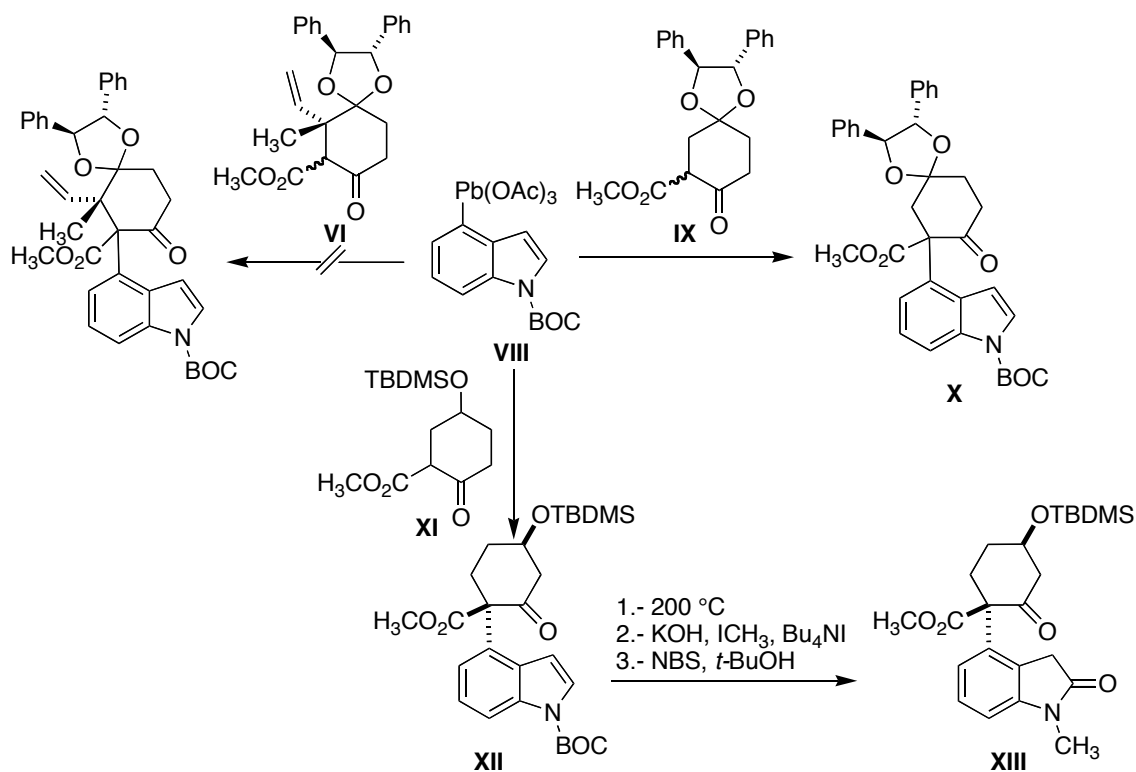
En estudios posteriores encaminados a unir el anillo *D* anteriormente preparado a la posición 4 de un indol, se decidió aplicar la reacción de C-arilación de compuestos β-dicarbonílicos con ariltriacetatos de plomo.<sup>22</sup> Sin embargo, no fue posible la arilación del compuesto **VI** con el derivado de arilplomo **VIII**, lo cual puede atribuirse a problemas estéricos, puesto que se logró la arilación del compuesto **IX**, menos sustituido que **VI**, resultando el compuesto **X** en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros en relación 2:1. Por otra parte, también se ha logrado la arilación del compuesto **XI** para originar **XII**, sobre el que se ha puesto a punto la oxidación del anillo de indol a oxindol, dando **XIII** con una excelente diastereoselectividad de 30:1 (esquema 1.12),<sup>23,24</sup> que se atribuyó a la existencia de una interacción atractiva entre el

<sup>22</sup> Revisiones de la química de los ariltriacetatos de plomo: a) Elliott, G. I.; Konopelski, J. P. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5683. b) Finet, J.-P. *Ligand Coupling reactions with Heteroaromatic Compounds*, capítulo 7. Pergamon, 1998 (Tetrahedron Organic Chemistry Series, vol. 18). c) Pinhey, J. T. *Aust. J. Chem.* **1991**, 44, 1353.

<sup>23</sup> Deng, H.; Konopelski, J. P. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3001.

<sup>24</sup> Estudios complementarios del grupo de Konopelski sobre reacciones de C-arilación relacionadas: Xia, J.; Brown, L. E.; Konopelski, J. P. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6885.

centro carbaniónico derivado de la estructura de  $\beta$ -cetoéster y el grupo trialquilsililoxi distal.<sup>25</sup>



Esquema 1.12

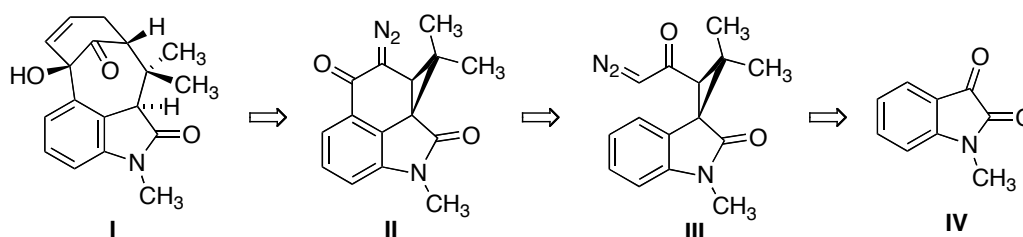
<sup>25</sup> Konopelski, J. P.; Lin, J.; Wenzel, P. J.; Deng, H.; Elliott, G. I.; Gerstenberger, B. S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4121. Otros estudios de diastereoselectividad en reacciones relacionadas: Elliott, G. I.; Konopelski, J. P.; Olmstead, M. M. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1867.

#### 1.4.4.- Síntesis del esqueleto completo de las welwistatinas

Excluyendo nuestra comunicación preliminar,<sup>26</sup> hasta la fecha se han publicado ocho síntesis de sistemas tetracíclicos relacionados con el núcleo central de las welwistatinas, debidas a los grupos de Wood, Rawal, Simpkins, Funk, Shea, Garg, Trost y Martin.<sup>13</sup>

##### 1.4.4.1. Síntesis de Wood

La preparación del compuesto **I** representó la primera síntesis de un compuesto que contenía el núcleo tetracíclico completo de la *N*-metilwelwistatina. La estrategia sintética utilizada se muestra en el esquema 1.13, y se basa en la creación del ciclo de siete lados por expansión de un sistema de ciclopropaciclohexano **II**, obtenido a su vez por inserción de un carbenoide de rodio en la posición 4 de un derivado de oxindol **III**, procedente de la isatina **IV**.<sup>27</sup>



Esquema 1.13

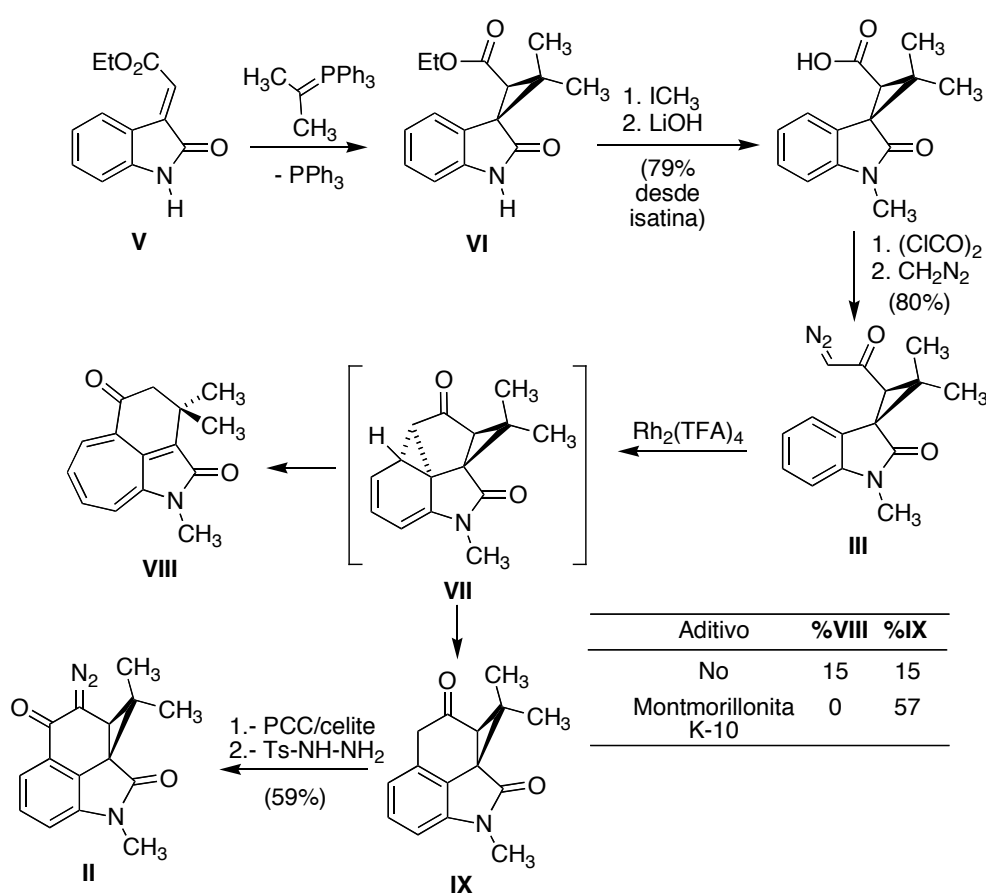
La síntesis de Wood comienza con la obtención del compuesto **V** por reacción de Wittig entre la isatina y un iluro de fósforo estabilizado. El tratamiento de **V** con isopropil trifenilfosforano dio lugar a una reacción de ciclopropanación,<sup>28</sup> resultando el compuesto **VI**, que se transformó en la  $\alpha$ -diazocetona **III** a través de una secuencia de cuatro pasos (metilación del nitrógeno, hidrólisis del éster a ácido y tratamiento sucesivo de éste con cloruro de oxalilo y diazometano). El compuesto **III** era el sustrato adecuado para ensayar la reacción de inserción que debía crear el anillo C, por lo que se estudio su reacción con trifluoroacetato de rodio. Los ensayos iniciales condujeron a un rendimiento bajo (15 %) del

<sup>26</sup> Ruiz, M.; López-Alvarado, P.; Menéndez, J. C. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4521.

<sup>27</sup> Wood, J. L.; Holubec, A. A.; Stoltz, B. M.; Weiss, M. M.; Dixon, J. A.; Doan, B. D.; Shamji, M. F.; Chen, J. M.; Heffron, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6326.

<sup>28</sup> Krief, A.; Lecomte, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2695.

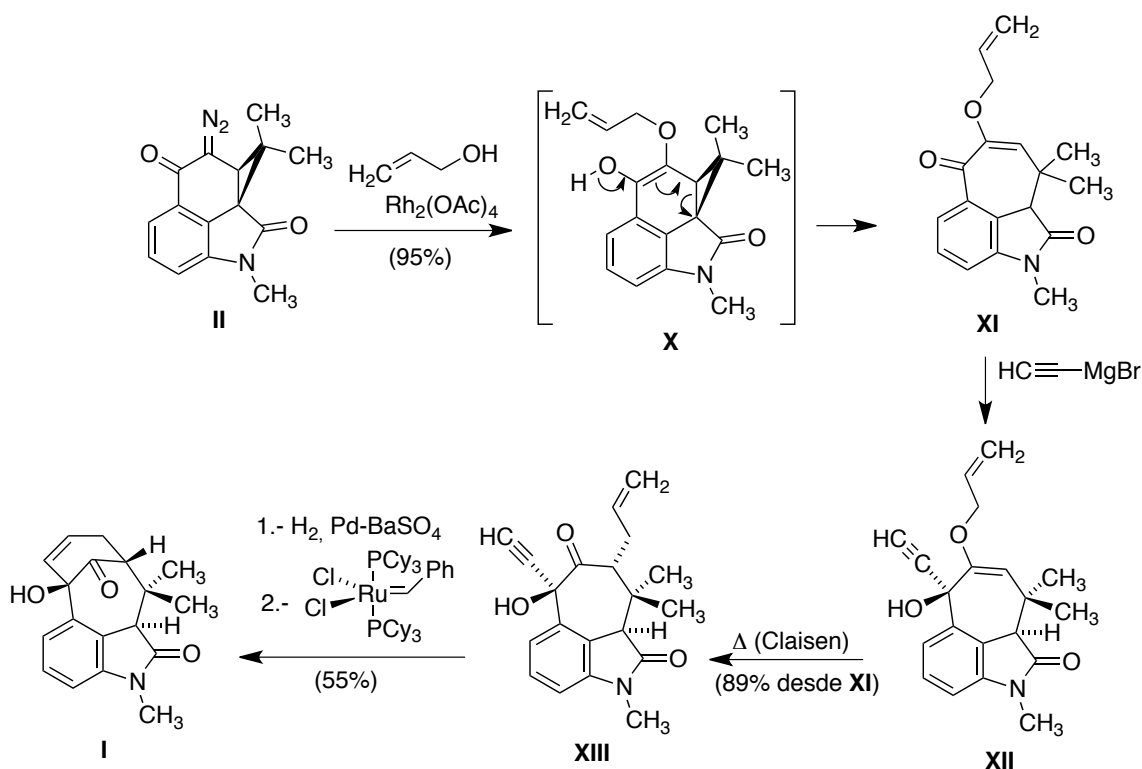
producto deseado **VIII**, junto con una cantidad equivalente del compuesto **IX**, procedente de la expansión del anillo bencénico, pero se descubrió posteriormente que la adición de montmorillonita K, una arcilla con un ligero carácter ácido, suprimía esta reacción no deseada y permitía lograr un rendimiento aceptable (57%) del compuesto **IX**, que finalmente se transformó en **II** en dos pasos: oxidación con PCC y tratamiento con tosilhidrazina seguida de una base (esquema 1.14). Es importante mencionar que un intento previo de preparación de un derivado de ciclohepta[*cd*]indol a partir de un oxindol sustituido en C-3 había fallado en el paso de inserción en el C-H aromático, como ya habíamos mencionado previamente.<sup>25</sup>



Esquema 1.14

El compuesto **II** se transformó en el alil éter **X** por tratamiento con alcohol alílico en presencia de acetato de rodio. El compuesto **X** no llegó a aislarse, dada su propensión a experimentar una apertura del anillo de ciclopropano, lo que condujo al compuesto **XI**, que contiene el ciclo de siete eslabones de la welwistatina. Sobre el compuesto **XI** se introdujo un grupo etinilo por adición del correspondiente magnesiano, para dar **XII**. Una transposición de

Claisen indujo la migración del grupo alilo a la posición adecuada para originar en un paso posterior el anillo *D* a través de una reacción de metátesis. Así, el tratamiento térmico de **XII** seguido de separación del diastereoisómero mayoritario (98:2), que contenía el sustituyente alilo en posición  $\alpha$ , condujo al compuesto **XIII**. La reducción parcial del grupo etinilo con hidrógeno en presencia del catalizador de Lindlar proporcionó el compuesto vinilado, cuyo tratamiento con el catalizador de Grubbs condujo, finalmente, al compuesto **I** (esquema 1.15).

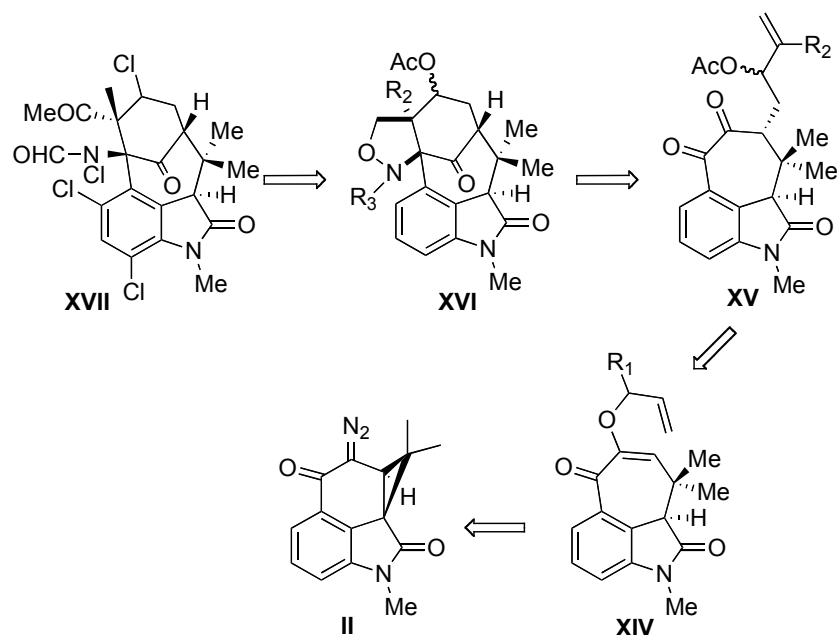


Esquema 1.15

El principal problema de esta estrategia estriba en la dificultad de insertar una función nitrogenada en la posición C-11 cabeza de puente. Recientemente, el grupo de Wood ha descrito una nueva aproximación sintética hacia el esqueleto carbonado de la welwistatina<sup>29</sup> en la que tratan de superar esta limitación. Para ello, describen una nueva ruta basada en la preparación del intermedio de isoxazolidina **XVI** mediante una cicloadición 1,3-dipolar transanular de una nitrona formada a partir de **XV**. La obtención de la olefina **XV** se planteó

<sup>29</sup> Freeman, D. B.; Holubec, A. A.; Weiss, M. W.; Dixon, J. A.; Kakefuda, A.; Ohtsuka, M.; Inoue, M.; Vaswani, R. G.; Ohki, H.; Doan, B. D.; Reisman, S. E.; Stoltz, B. M.; Day, J. J.; Tao, R. N.; Dieterich, N. A.; Wood, J. L. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 6647-6655.

usando como material de partida el compuesto **II** previamente mencionado (esquema 1.16), también sobre la base de la formación de un carbenoide de rodio.

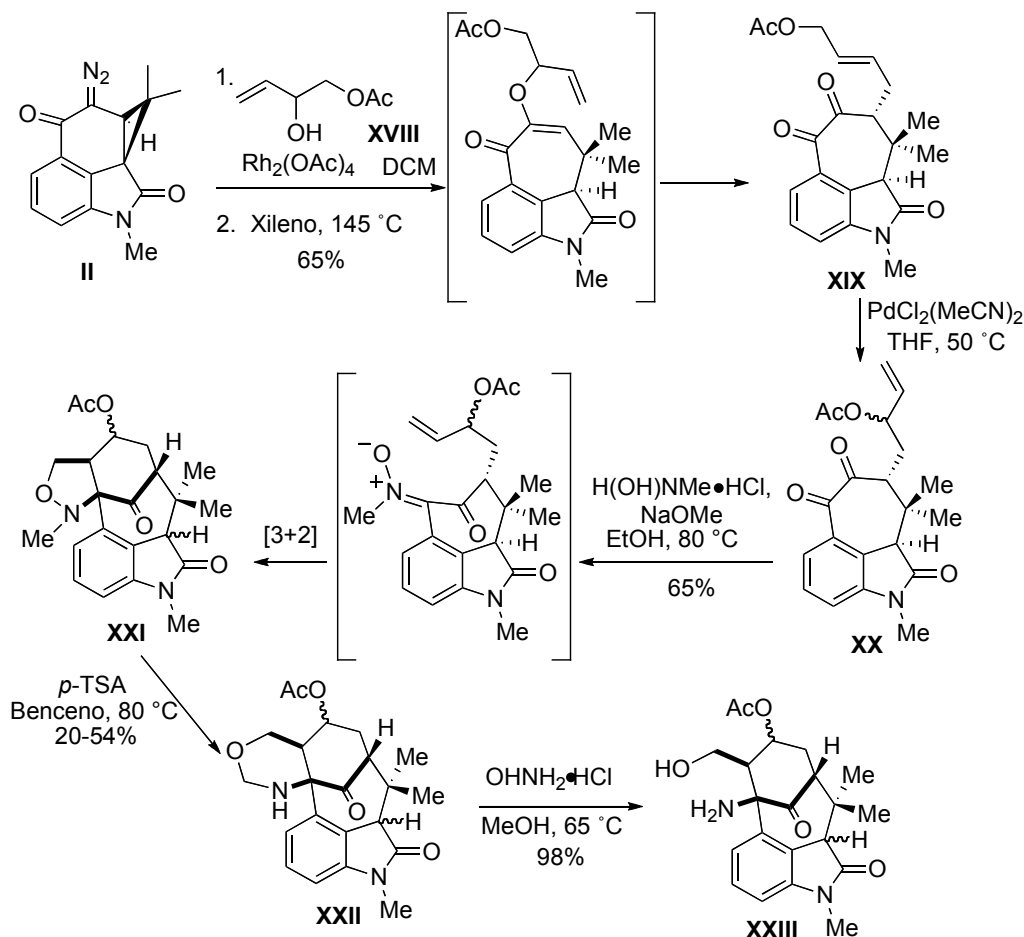


Esquema 1.16

Como se muestra en el esquema 1.17, la reacción entre la diazoacetona **II** y el alcohol alílico **XVIII** en presencia de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  condujo a la formación del compuesto **XIX** mediante una secuencia de reacciones similar a la descrita previamente (ver el esquema 1.15) y que supone el ataque de **XVIII** a un carbenoide de rodio generado a partir de **II**, seguida de la apertura del anillo de ciclopropano y finalmente una transposición de Claisen en condiciones térmicas. Seguidamente, se procedió a una transposición alílica catalizada por paladio que transformó **XIX** en el alqueno terminal **XX**. El tratamiento de la dicetona **XX** con *N*-metilhidroxilamina dio la isoxazolidina **XXI** como una compleja mezcla de diastereoisómeros, a través de la formación de una nitrona intermedia que posteriormente experimentó una reacción de cicloadición 1,3 dipolar intramolecular. La isoxazolidina **XXI** así obtenida fue transformada en el correspondiente amina **XXII** por medio de una reacción de expansión del anillo pentagonal en medio ácido. Finalmente, el tratamiento de **XXII** con hidroxilamina condujo a una reacción de transoximación que proporcionó el aminoalcohol **XXIII** junto con la oxima del formaldehído. Este intermedio contiene ya una función nitrogenada en la posición cabeza de puente, uno de los elementos estructurales de la welwistatina más difíciles de introducir. Sin embargo, esta ruta presenta el inconveniente de que la etapa de



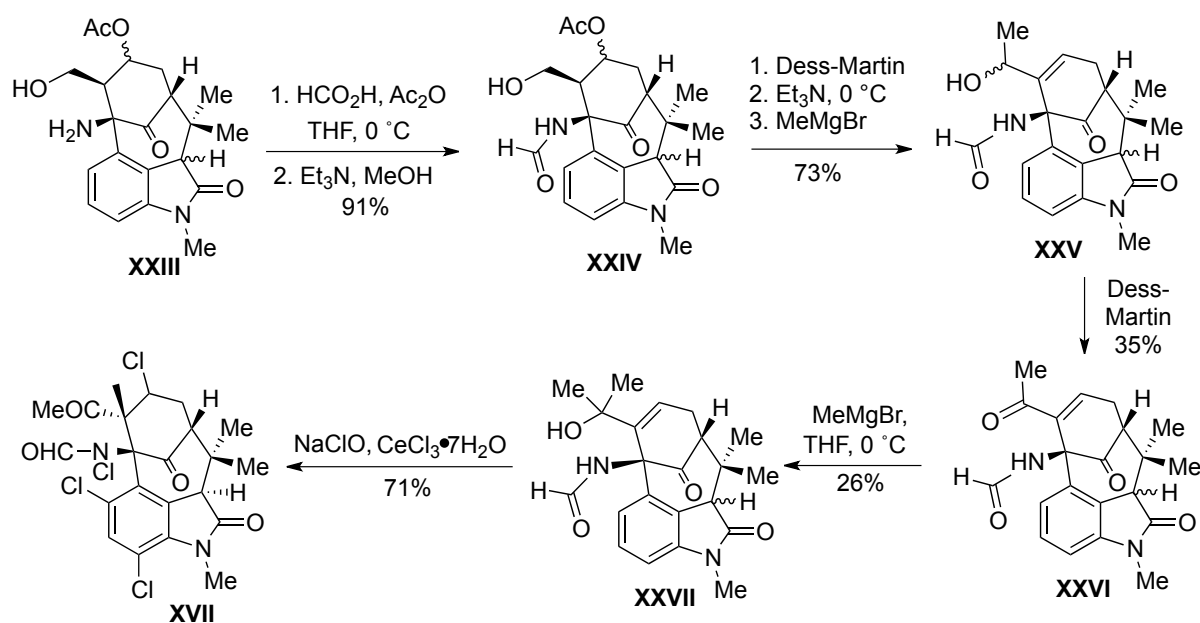
formación de la nitrona fue acompañada de la epimerización del estereocentro vecino al carbonilo de oxindol.



Esquema 1.17

Para manipular la función nitrogenada de la posición cabeza de puente con vistas a la generación futura del isotiocianato, el compuesto **XXIII** se formiló en el nitrógeno, no pudiendo evitarse la formilación simultánea del hidroxilo primario; por tanto, el producto de esta reacción inicial fue posteriormente sometido a una O-desformilación selectiva por transesterificación para dar lugar al compuesto **XXIV**. Éste, en un proceso de tres pasos que incluye oxidación con el periodindano de Dess Martin (DMP), eliminación inducida por trietilamina y finalmente adición de bromuro de metil magnesio, se transformó en el alcohol secundario **XXV** como mezcla de diastereoisómeros. Finalmente, la oxidación de **XXV**, seguido de la adición de bromuro de metilmagnesio, proporcionó el compuesto **XVII**, todavía epimerizado en el estereocentro vecino al carbonilo de oxindol. Cuando se trató **XVII** con

hipoclorito sódico en presencia de tricloruro de cerio se obtuvo el compuesto **XVII**, donde ha tenido lugar una transposición de un grupo metilo inducida por la formación de un carbocatión tras el ataque del catión cloronio al doble enlace.<sup>30</sup> Además, este compuesto se obtuvo en forma de un único diastereoisómero, aunque, sorprendentemente, en la publicación de Wood no se comenta este hecho. A pesar de estas ventajas, la ruta tuvo que ser abandonada porque fue imposible evitar la dicloración del anillo aromático para dar el compuesto **XVII** (Esquema 1.18).



Esquema 1.18

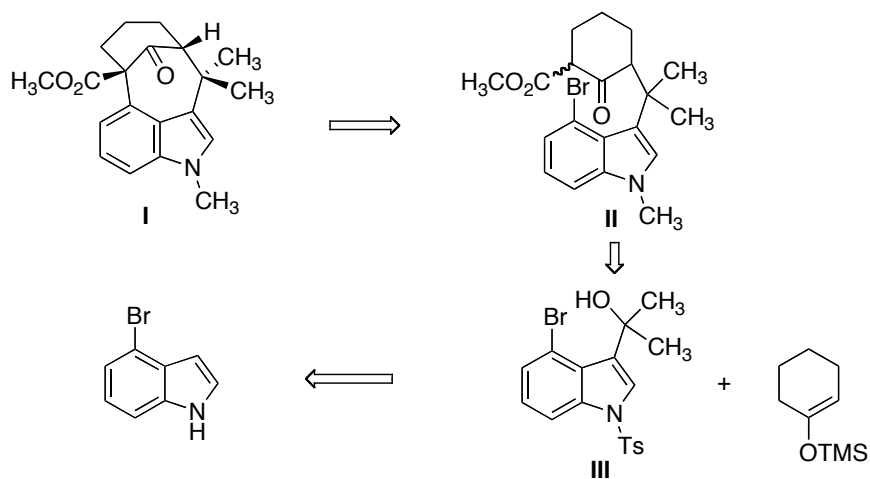
#### 1.4.4.2. Síntesis de Rawal

La preparación del compuesto **I** y la consiguiente introducción de la función nitrogenada en el carbono cabeza de puente llevada a cabo por el grupo de Rawal<sup>31</sup> representó una nueva síntesis del esqueleto completo de la welwistatina. Su estrategia (esquema 1.19) está basada en la creación del enlace  $\text{C}_4\text{-C}_{11}$  de la welwistatina mediante una arilación intramolecular

<sup>30</sup> Antecedente de esta reacción, debido también al grupo de Wood durante su síntesis total del isonitrilo de la welwitindolinona A: (a) Reisman, S. E.; Ready, J. M.; Hasuoka, A.; Smith, C. J.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1448. (b) Reisman, S. E.; Ready, J. M.; Weiss, M. M.; Hasuoka, A.; Hirata, M.; Tamaki, K.; Ovaska, T. V.; Smith, C. J.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2087.

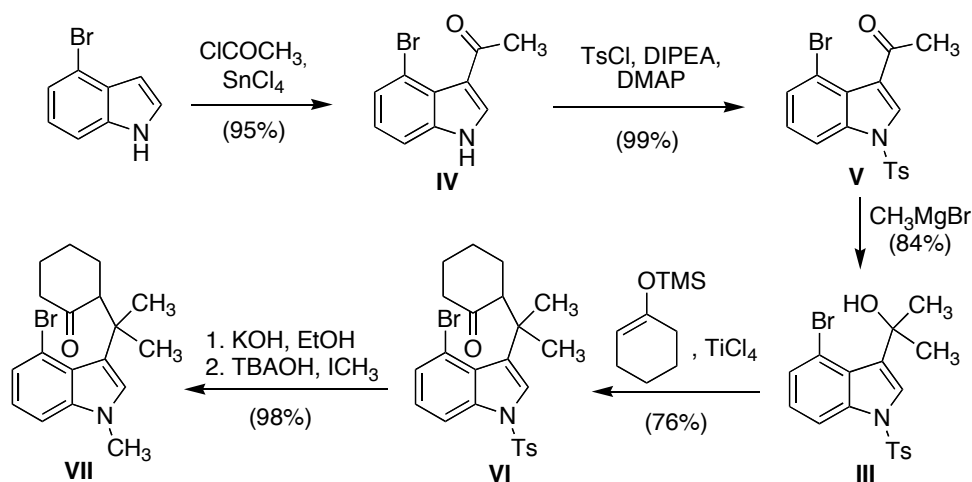
<sup>31</sup> Mackay, A.; Bishop, R. L.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3421.

catalizada por paladio sobre el compuesto **II**, que proviene del compuesto **III** por desplazamiento del alcohol terciario con un ciclohexenil silil enol éter en presencia de un ácido de Lewis como catalizador. El compuesto de partida de esta ruta fue el 4-bromoindol.



Esquema 1.19

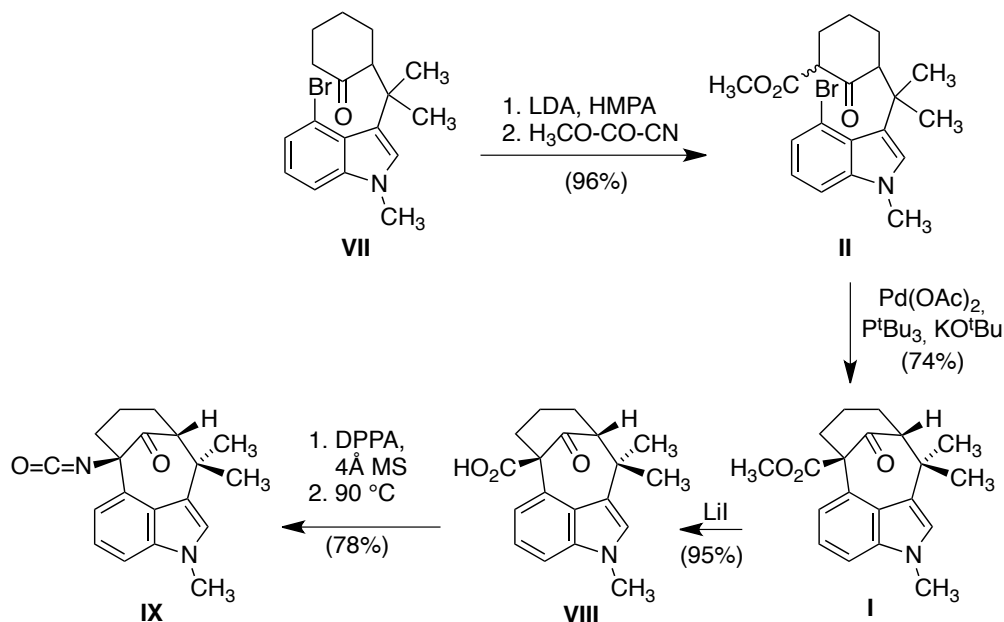
La acilación de Friedel-Crafts del 4-bromoindol dio lugar a **IV**, que se protegió por tosiliación para dar el compuesto **V**. La razón de utilizar esta protección en lugar de introducir directamente un metilo, que es el sustituyente que existe en el producto natural, es la de minimizar reacciones no deseadas en el carbono 2 en alguno de los pasos posteriores. La reacción de **V** con bromuro de metilmagnesio proporcionó el alcohol terciario **III**, que contiene el enlace C<sub>3</sub>-C<sub>16</sub> y los dos metilos geminales sobre el carbono 16. A continuación se acopló **III** con el trimetilsilil enol éter de la ciclohexanona en presencia de tetracloruro de titanio como ácido de Lewis para dar el intermedio **VI**, que finalmente fue desprotegido y *N*-metilado para dar **VII** (esquema 1.20).



Esquema 1.20

Para facilitar la ciclación promovida por paladio y la creación del enlace C<sub>4</sub>-C<sub>11</sub> de la welwistatina, el compuesto **VII** se transformó regioselectivamente en el β-cetoéster **II** por tratamiento con LDA en presencia de HMPA, seguido de adición del reactivo de Mander (cianoformiato de etilo). La ciclación de **II** por medio de una arilación intramolecular de su enolato catalizada por acetato de paladio, tri-*tert*-butilfosfina y *tert*-butóxido potásico proporcionó **I**, que contiene el sistema tetracíclico completo de la welwistatina. Finalmente, se estudio la transformación del grupo éster de **I** en una función nitrogenada a través de una transposición de Curtius. El compuesto **I** resultó ser muy resistente a la hidrólisis por motivos estéricos, por lo cual su transformación en el ácido **VIII** se llevó a cabo en condiciones de desalquilación nucleófila con yoduro de litio. La transposición de Curtius de **VIII** al isocianato

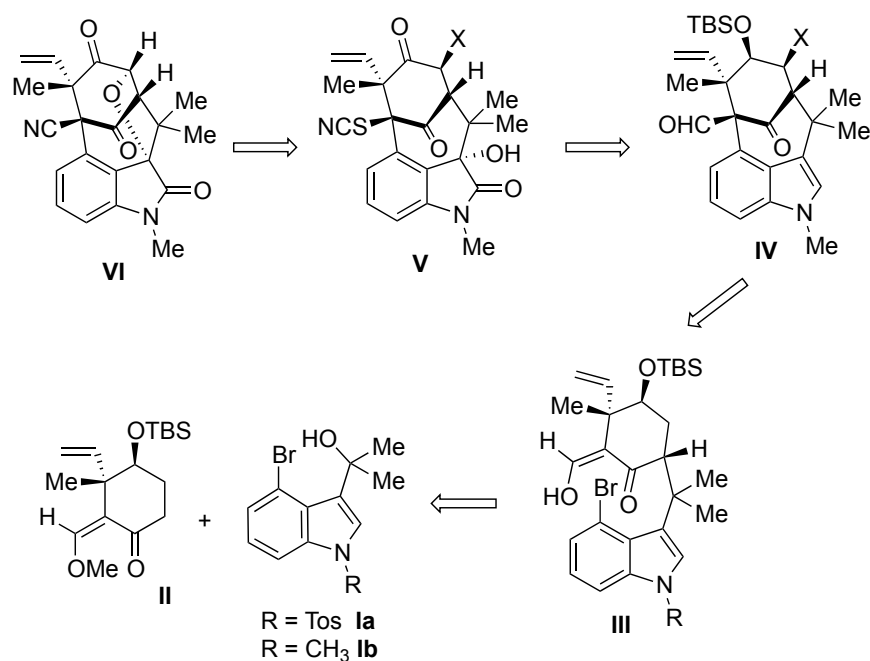
**IX**, también muy resistente frente al ataque por nucleófilos, tuvo lugar finalmente por tratamiento de **VIII** con difenilfosforil azida (DPPA) (esquema 1.21).



Esquema 1.21

Más recientemente, Rawal ha aplicado la misma química a la primera síntesis total del isonitrilo de *N*-metilwelwitindolinona D, (**IV**).<sup>32</sup> El intermediario clave anterior a **IV** sería el derivado de 3-hidroxi oxindol **V**, cuyo isotiocianato presente en la posición cabeza de puente serviría de precursor al grupo isonitrilo y cuyo grupo 3-hidroxi permitiría la construcción del anillo adicional de tetrahidrofurano espirocíclico del compuesto **IV**. Para la obtención de **V** se emplearía la misma estrategia sintética ya descrita, basada en una arilación intramolecular catalizada por paladio del compuesto **III**, el cual se obtiene por un acoplamiento catalizado por un ácido de Lewis entre el bromoindol **I** y un derivado de ciclohexanona altamente funcionalizado (**II**) (Esquema 1.22).

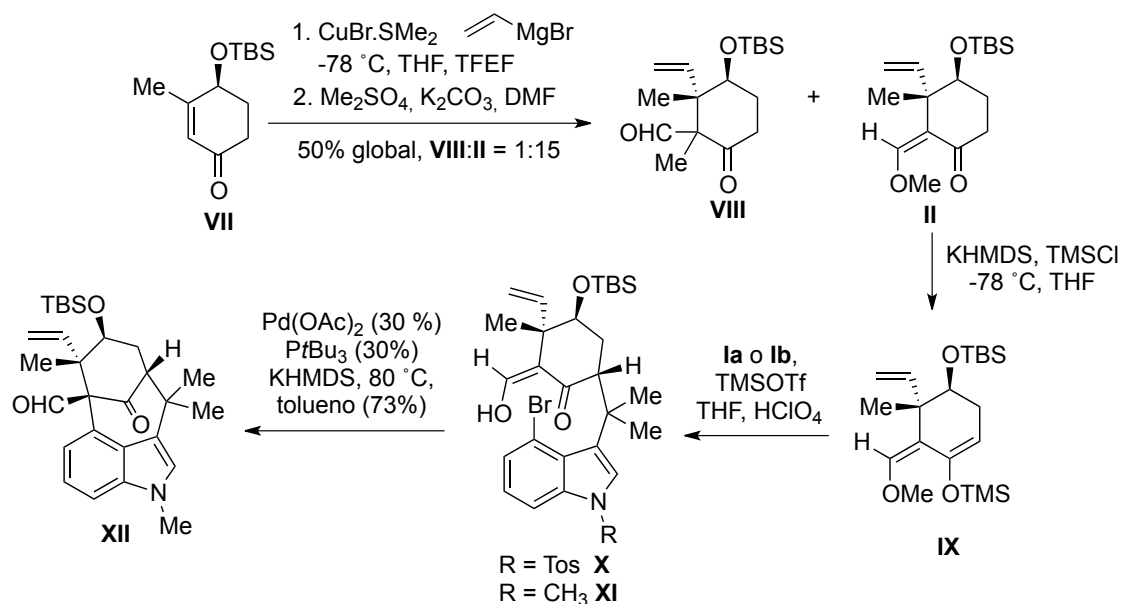
<sup>32</sup> Bhat, V.; Allan, K. M.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5798-5801



Esquema 1.22

El compuesto **II** se preparó mediante un proceso dominó que comprende la adición de un cuprato de vinilo a la enona **VII** previamente descrita por Konopelski,<sup>21</sup> seguido de la formilación del enolato intermedio con formiato de 2,2,2-trifluoroetilo (TFEF, reactivo de Zayia). Este proceso introduce simultáneamente un grupo vinilo en la posición conjugada con el carbonilo y un aldehído en la posición  $\alpha$  respecto a éste. Este grupo posteriormente fue protegido por *O*-metilación con sulfato de metilo en medio básico, dando lugar a **II** junto con pequeñas cantidades del producto de *C*-metilación **VIII** en relación (**II/VIII** = 15:1). Posteriormente, el silenoléter **IX**, obtenido por reacción de **II** con cloruro de trimetilsililo, se trató con el compuesto **Ia** en presencia de  $\text{SnCl}_4$  para formar el compuesto **X** de forma diastereoselectiva pero con bajo rendimiento (25%), debido a que junto con el compuesto deseado se aisló el producto de deshidratación del alcohol terciario. Este resultado no pudo mejorarse mediante modificaciones en el ácido de Lewis, y fue necesario reemplazar el grupo tosilo del indol por un metilo, cuyo carácter donador electrónico favorece la formación del carbocatión intermedio. Por otra parte, la sustitución del tetracloruro de estaño por triflato de trimetilsililo dificultó la reacción de eliminación competitiva a causa de la débil basicidad del anión triflato. En estas condiciones optimizadas se obtuvo el compuesto **XI** con un 78% de rendimiento. La formación del derivado de biciclo

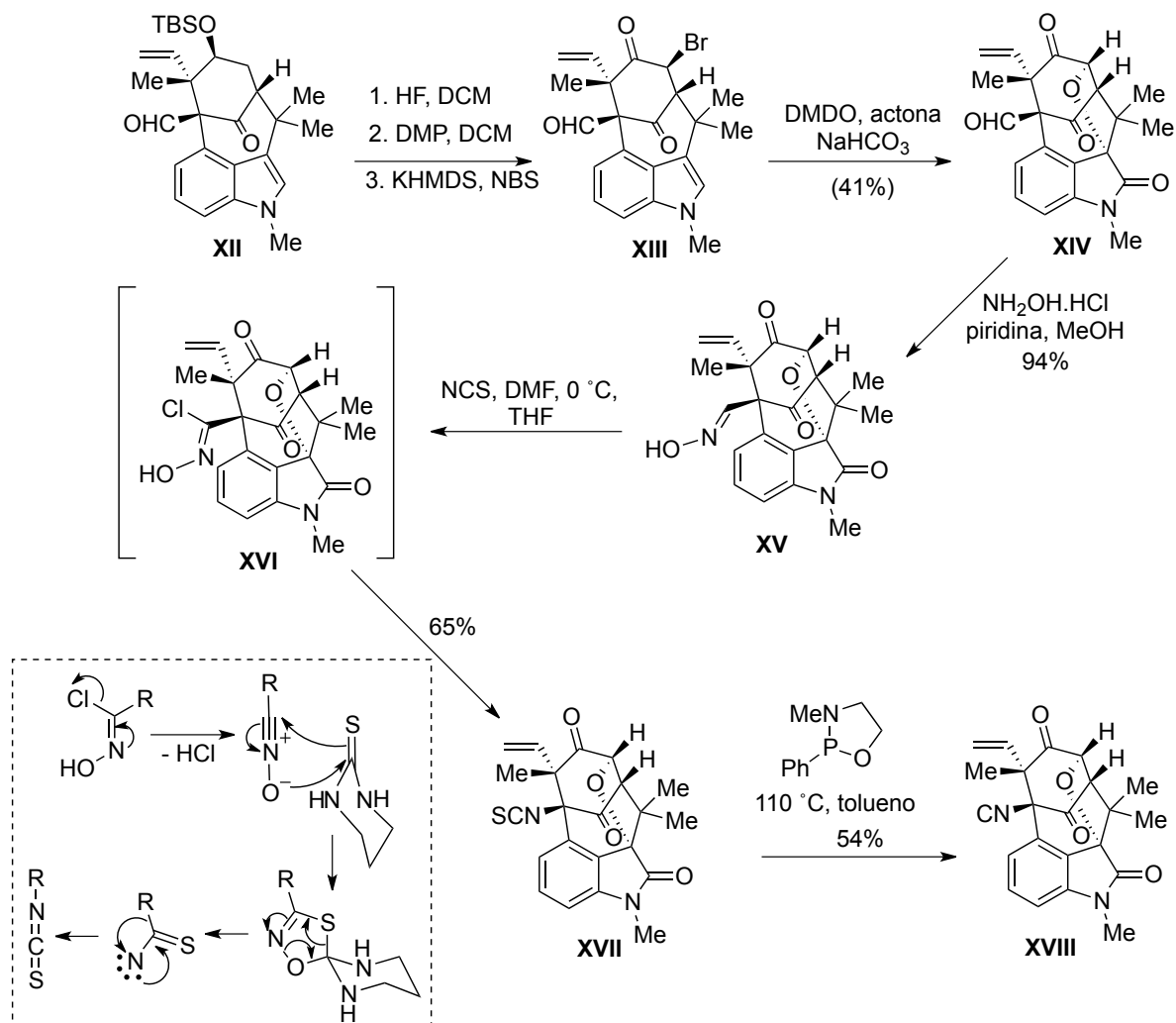
[4.3.1]decano **XII** se completó mediante una reacción de acoplamiento intramolecular catalizada por acetato de paladio y tri-*terc*-butilfosfina como ligando, en presencia de hexametildisilazida de potasio (esquema 1.23).



Esquema 1.23

La siguiente etapa consistió en la formación del sistema espirocíclico de tetrahydrofurano presente en la estructura final, para lo cual fue necesario la desprotección del grupo tributilsililo mediante el empleo de ácido fluorhídrico, seguido de la oxidación del hidroxilo resultante y finalmente la bromación en  $\alpha$  respecto al carbonilo mediante el uso de *N*-bromosuccinimida; esta serie de reacciones proporcionó el derivado halogenado **XIII** de forma diastereoselectiva. El empleo de dimetildioxirano (DMDO) como agente oxidante no sólo condujo a la oxidación esperada del indol a 3-hidroxioindol sino que además se produjo la formación espontánea de un enlace éter, obteniéndose el pentaciclo **XIV**. La fase final de la ruta sintética consistió en la transformación del grupo aldehído presente en la posición cabeza de puente en isonitrilo, para lo cual se transformó el aldehído **XIV** en la correspondiente oxima. El compuesto **XIV** se trató con *N*-clorosuccinimida para formar el intermedio **XVI**, cuya reacción con un derivado de tiourea condujo a la formación del isotiocianato **XVII**, a través de una reacción de cicloadición [3 + 2] seguida de una

transposición. Finalmente, la desulfuración del isotiocianato mediante el uso de un derivado de oxazafosfolidina proporcionó el isonitrilo de *N*-metilwelwitindolinona D (esquema 1.24).



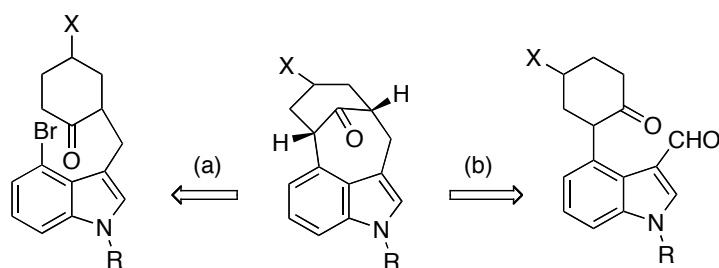
Esquema 1.24

#### 1.4.4.3. Síntesis de Simpkins

La aproximación al sistema tetracíclico de las welwistatinas publicada por el grupo de Simpkins surgió como parte de un proyecto en que se estudiaba la metalación de carbonos cabeza de puente. Las desconexiones planteadas por este grupo se resumen en el esquema 1.25.<sup>33</sup> Después de fallar todos los intentos de llevar a la práctica la desconexión (a), centraron su trabajo en la ruta (b), a pesar de que había fallado un intento similar realizado previamente por Konopelski, como ya se ha mencionado.

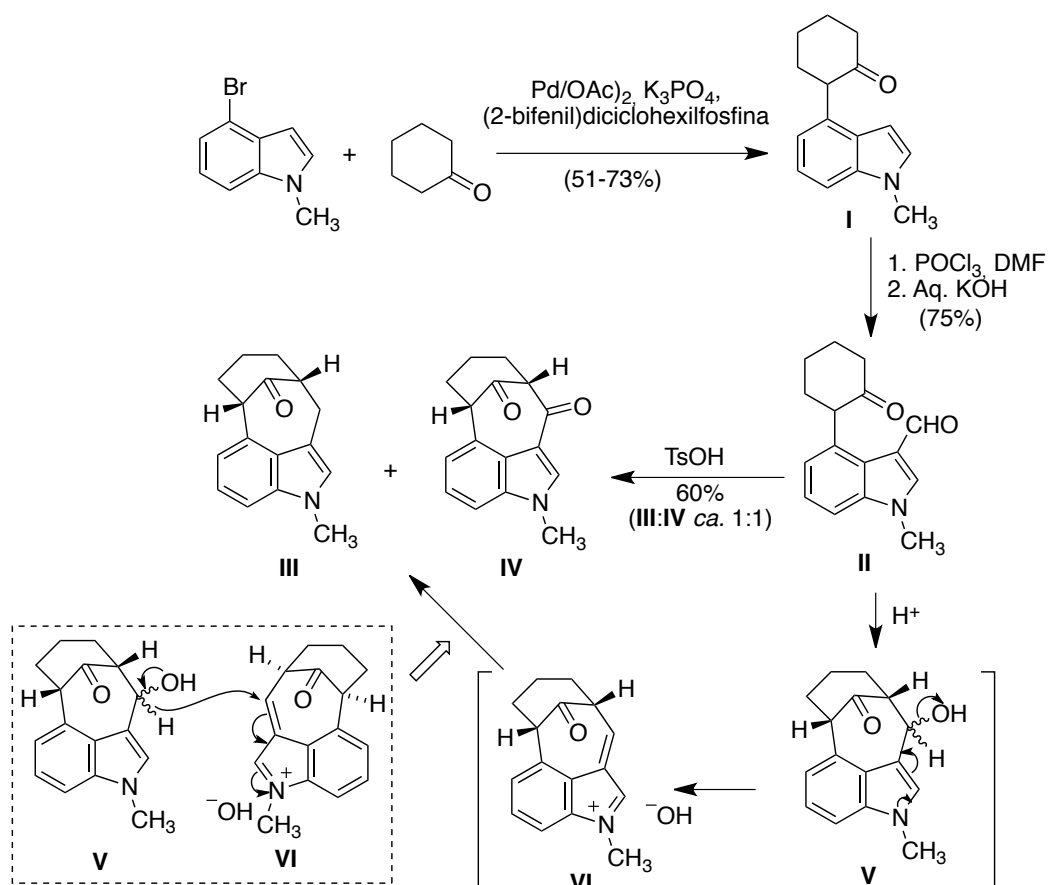
<sup>33</sup> Baudoux, J.; Blake, A. J.; Simpkins, N. S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4087.





Esquema 1.25

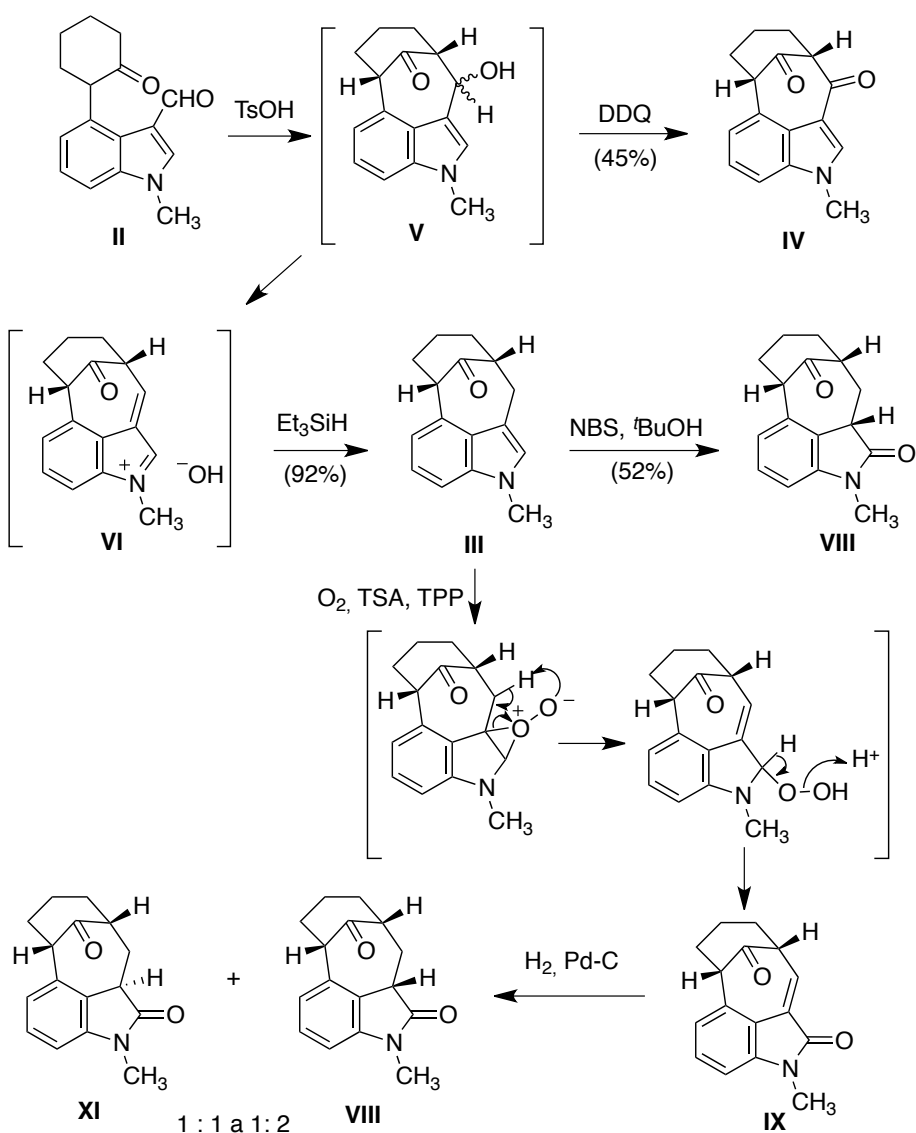
En esta ruta, resumida en el esquema 1.26, una reacción de arilación del enolato de la ciclohexanona con el 4- bromo-1-metilindol en presencia de paladio, aplicando las condiciones de Buchwald, proporcionó el compuesto **I**, que se transformó en **II** por medio de una formilación de Vilsmeier-Haak del anillo de indol. Los intentos de inducir una condensación aldólica intramolecular catalizada por bases del compuesto **II** fueron poco satisfactorios, pero el empleo de condiciones ácidas permitió obtener una mezcla



Esquema 1.26

equimolecular de los compuestos **III** y **IV**. Este resultado se explicó a través del proceso de dismutación del aldol esperado **V**, que puede eliminar hidróxido generando especies de iminio **VI**. La transferencia de hidruro desde **V** a **VI** explica la formación de los productos observados.

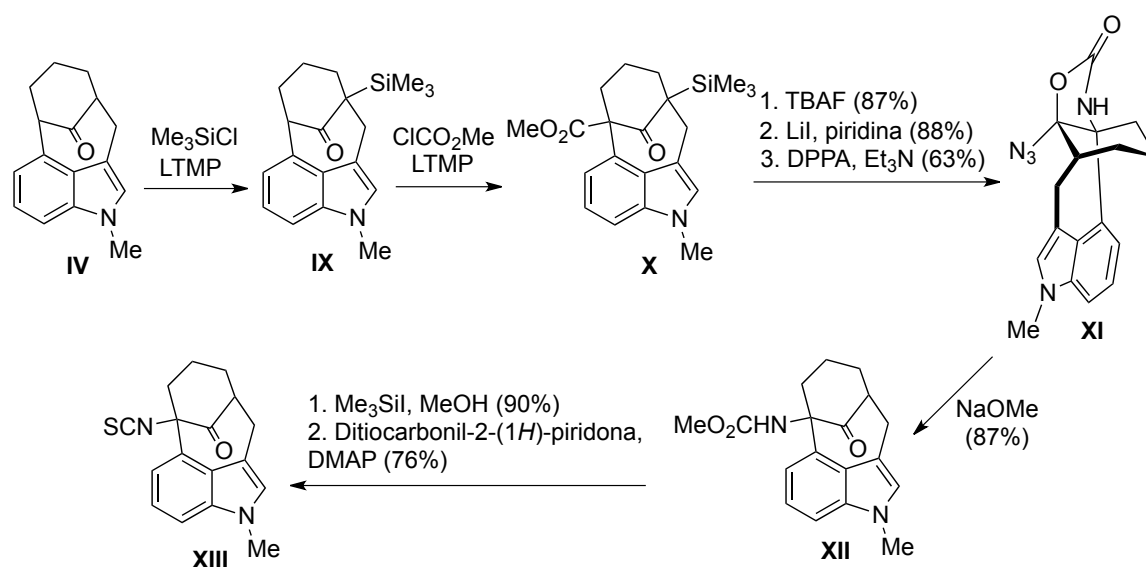
Como se indica en el esquema 1.27, cuando se llevó a cabo la reacción en presencia de trietilsilano como donador de hidruro, el único producto aislado fue **III** con un rendimiento del 92%, mientras que la presencia de un aceptor de hidruro como DDQ dio lugar a la formación de **IV** con un 45% de rendimiento. Finalmente, el compuesto **III** se transformó en el derivado de oxindol **VII** por tratamiento con *N*-bromosuccinimida en alcohol *terc*butílico,



Esquema 1.27

debiendo destacarse que el compuesto **VII** presenta la configuración opuesta a la de la welwistatina en el estereocentro vecino al carbonilo de oxindol. En un estudio posterior, el grupo de Simpkins demostró la posibilidad de llevar a cabo la oxidación del anillo de indol, con la generación simultánea de un doble enlace conjugado con el carbonilo, por tratamiento con oxígeno en condiciones fotoquímicas, empleando tetrafenilporfirina (TPP) como sensibilizador. La hidrogenación catalítica del compuesto **IX** así obtenido condujo a mezclas del compuesto **VIII** y su diastereoisómero **XI**.

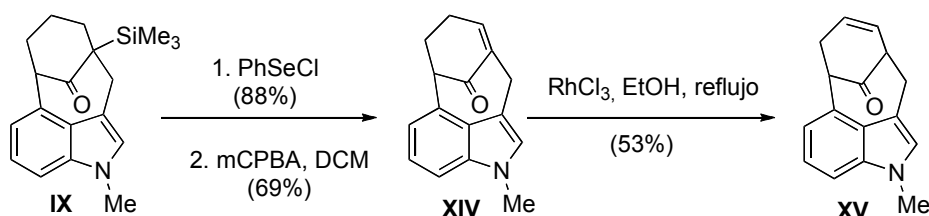
En una serie de publicaciones posteriores,<sup>34</sup> Simpkins describió la transformación del tetraciclo **IV** en el trimetilsilil derivado **IX** mediante la funcionalización regioselectiva de la posición cabeza de puente C-15 a través de una reacción de sililación usando como base tetrametilpiperiduro de litio (LTMP), y seguidamente sus esfuerzos se centraron en la funcionalización de la posición bencílica cabeza de puente, C-11, para su posterior transformación en el grupo isotiocianato presente en la welwistatina. Como se indica en el esquema 1.28, la acilación de **IX** en C-11 condujo a un intermedio **X** cuya desililación precedida de la hidrólisis del éster, dio el ácido carboxílico en la posición bencílica, el cual fue tratado con difenilfosforilazida, en un procedimiento descrito por Rawal *et al.*<sup>31</sup> para la síntesis de un derivado de isocianato, pero el producto obtenido fue **XI**. Fue necesaria la



Esquema 1.28

<sup>34</sup> a) Boissel, V.; Simpkins, N. S.; Bhalay, G.; Blake, A. J. *Chem. Commun.*, **2009**, 1398-1400. b) Boissel, V.; Simpkins, N. S.; Bhalay, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3283-3286. c) Hayes, C. J.; Simpkins, N. S.; Kirk, D. T.; Mitchell L.; Baudoux, J.; Blake, A. J.; Wilson, C. J. *Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8196-8210.

apertura del anillo de oxazolidinona para obtener el carbamato **XII** y el tratamiento posterior de este compuesto con yoduro de trimetilsililo para aislar un compuesto con un grupo amino en la cabeza de puente, cuya reacción con ditiocarbonil-2-(1*H*)-piridona condujo finalmente al isotiocanato **XIII**. Por último, Simpkins consideró necesario el desarrollo de condiciones que permitieran la funcionalización del anillo D. La reacción de sustitución del trimetilsiliderivado **IX** con cloruro de fenilselenilo proporcionó un intermedio cuya posterior eliminación con mCPBA conducen al compuesto **XIV**. El doble enlace situado en la posición cabeza de puente puede ser isomerizado por tratamiento de **XIV** con tricloruro de rodio, y de este modo se abre la posibilidad de funcionalizar el anillo D en las posiciones adecuadas para continuar la síntesis de la welwistatina (esquema 1.29).



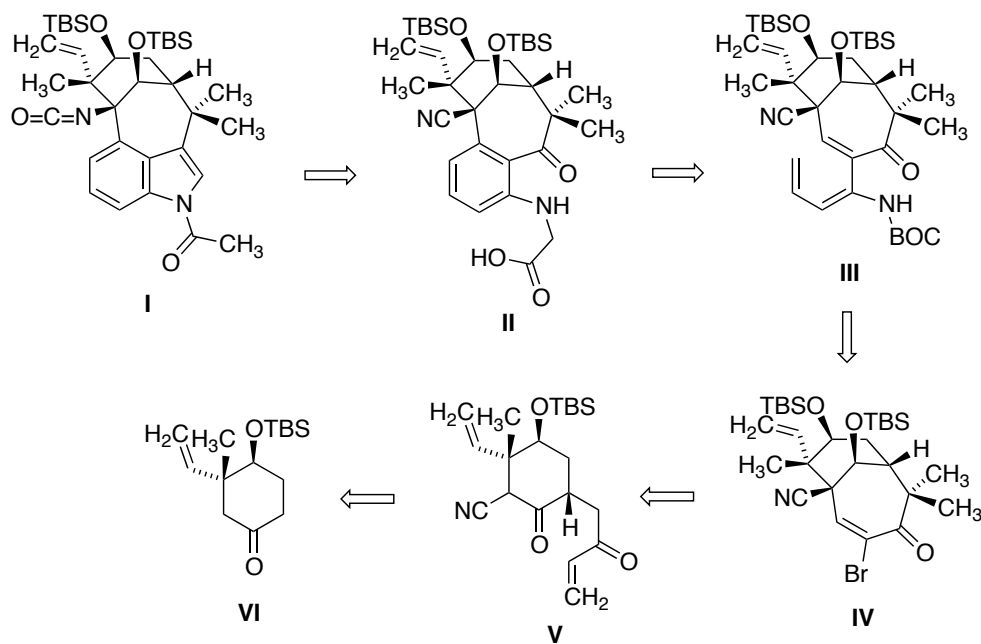
Esquema 1.29

#### 1.4.4.4. Síntesis de Funk

Greshock y Funk han publicado la síntesis del compuesto **I**.<sup>35</sup> Su estrategia (esquema 1.30) se diferencia de las anteriores en que no parte de un derivado de indol u oxindol, sino que construye este anillo al final de la ruta a partir del compuesto **II**, que se puede obtener a partir de **III** a través de una reacción electrocíclica de cierre de anillo, que también puede interpretarse como una adición de Michael viníloga intramolecular. La estructura bicíclica **IV** se prepara en las primeras etapas de la síntesis, empleando una metodología desarrollada paralelamente por el propio grupo de Funk.<sup>36</sup>

<sup>35</sup> Greshock, T. J.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2643.

<sup>36</sup> Greshock, T. J.; Funk, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4946.

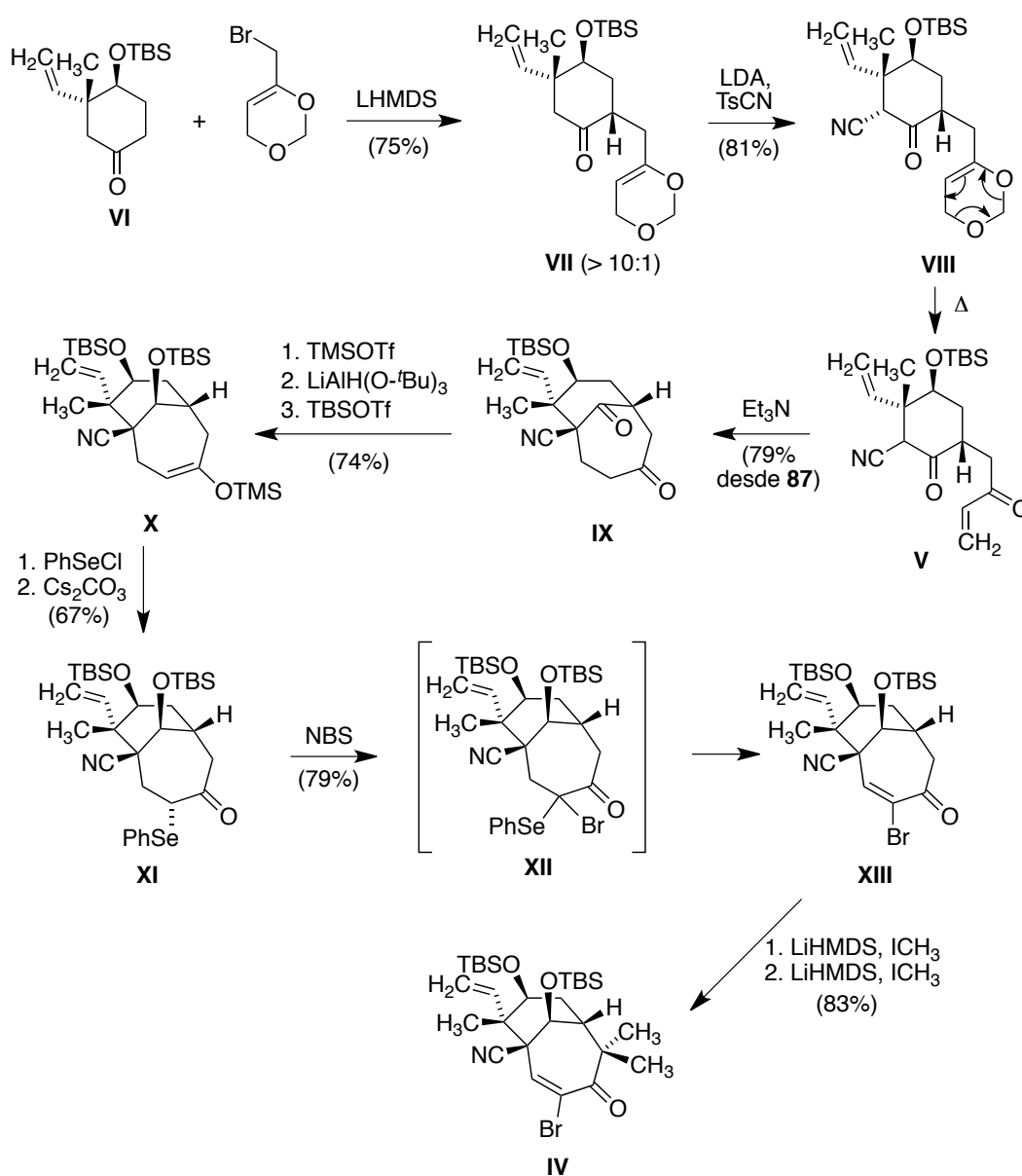


Esquema 1.30

El derivado de ciclohexanona **VI** fue elegido como material de partida por su accesibilidad a partir del 3-metilanisol, tanto en forma racémica como enantioméricamente pura.<sup>37</sup> La secuencia de reacciones utilizada se resume en el esquema 1.31. Debido a la equivalencia sintética entre la 6-bromometil-4*H*-1,3-dioxina y la bromometil vinil cetona, se estudió la reacción de la primera con el enolato de control cinético de **VI**. Se esperaba que esta reacción transcurriera por alquilación axial de la cara  $\alpha$  de un confórmero de tipo silla que presentase los sustituyentes vinilo y trialquilsililoxi en disposición ecuatorial, ya que la alquilación por la cara  $\beta$  podría estar dificultada por una interacción 1,3-diaxial con el sustituyente sililoxi. Efectivamente, cuando se trató el compuesto **VI** con el bromometil derivado de la dioxina en presencia de hexametildisilazida de litio se obtuvo el compuesto **VII** con una diastereoselectividad superior al 10:1. La generación regioselectiva del enolato menos impedido de **VII** seguida de cianación por tratamiento con cianuro de tosilo dio lugar al compuesto **VIII**. La degradación térmica del anillo de dioxina **VIII** a través de una reacción de tipo retro-hetero Diels Alder condujo al compuesto **V**, que presentaba un fragmento enmascarado de cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada. La adición de trietilamina al compuesto **V** dio lugar al derivado de biciclo[4.3.1]decano **IX** a través de una reacción de Michael intramolecular, sin epimerización del carbono cabeza de puente. Un trabajo paralelo había mostrado que la

<sup>37</sup> Frejd, T. Polla, M. *Tetrahedron* **1991**, 47, 5883.

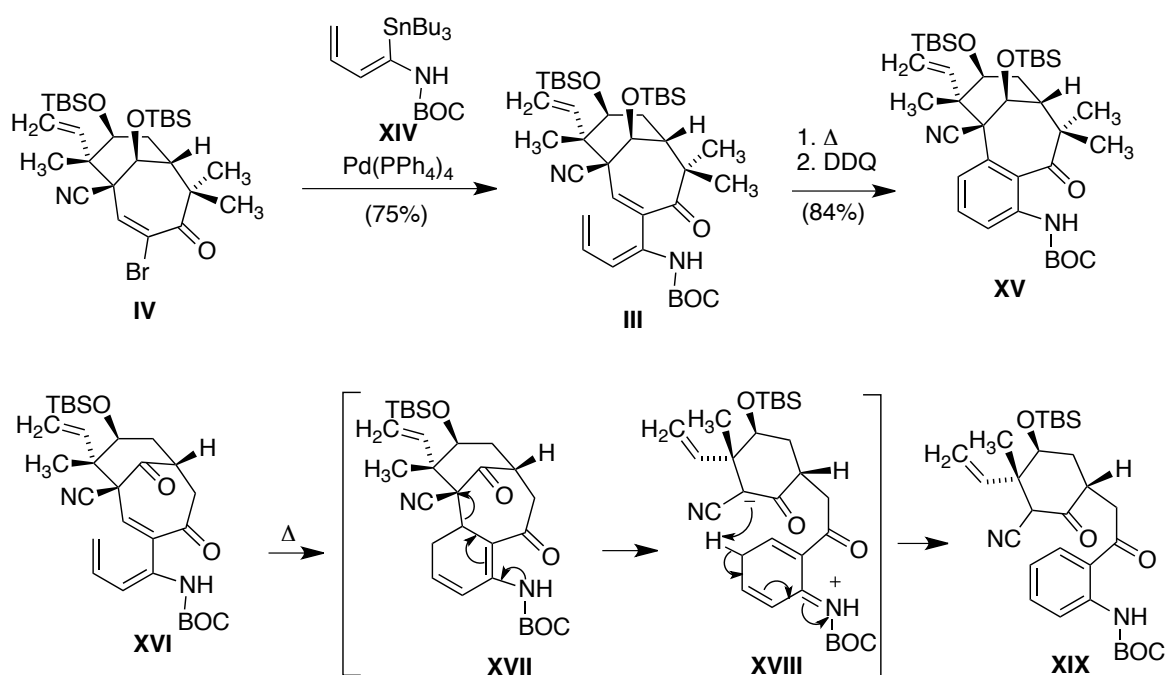
presencia de una función carbonílica sobre el único carbono del puente podría generar problemas durante la ciclación al anillo de indol. Por esta razón, el grupo carbonilo más reactivo de **IX** se activó de forma quimioselectiva al correspondiente silil enol éter y a continuación se redujo estereoselectivamente con  $\text{LiAlH}(\text{O}^t\text{Bu})_3$ , para dar un alcohol que se protegió como el correspondiente *tert*-butildimetilsilil éter **X**. Este compuesto se transformó en **XI** después de su reacción con cloruro de fenilselenilo seguida de epimerización de la mezcla de selenuros en presencia de carbonato de cesio. La obtención de la función  $\alpha$ -bromo enona requerida para el acoplamiento posterior se consiguió por tratamiento de **XI**



Esquema 1.31

con *N*-bromosuccinimida, que dio lugar al compuesto **XIII** en un solo paso, probablemente a través de un intermedio no detectado con estructura de  $\alpha$ -bromo- $\alpha$ -fenilselenilcetona **XII**. Los dos metilos geminales se introdujeron en la siguiente etapa a través de dos metilaciones sucesivas del enolato de **XIII**, dando lugar al compuesto **IV**.

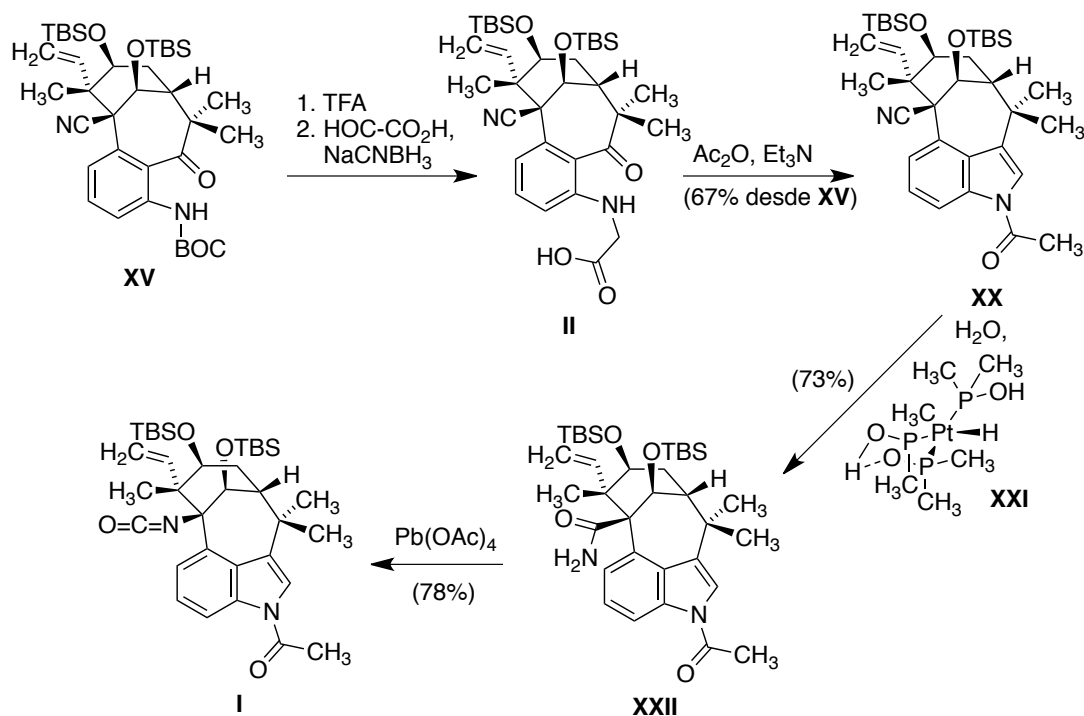
Como se indica en el esquema 1.32, el acoplamiento de Stille de la  $\alpha$ -bromoenona **IV** con el estannano **XIV** dio lugar al amidotrieno **III**, precursor clave de la reacción electrocíclica. El calentamiento de **III** en tolueno a reflujo condujo al ciclohexadieno esperado, que se deshidrogenó *in situ* con DDQ al compuesto **XV**. Como habíamos mencionado previamente, el producto de la ciclación de **XVI**, que en lugar de un alcohol secundario en el carbono del puente posee un grupo carbonílico, podría ser inestable en condiciones térmicas y evolucionar a través de una reacción de tipo retro-Michael para dar el compuesto **XIX**.



Esquema 1.32

La desprotección del nitrógeno de **XV** con ácido trifluoroacético seguido de aminación reductora de la anilina resultante con ácido glioixílico conduce al compuesto **II**, que fue transformado en el derivado indólico **XX** empleando una metodología puesta a punto por el mismo grupo.<sup>36</sup> El compuesto **XX** se utilizó para comprobar si era posible la introducción de una función nitrogenada en el carbono cabeza de puente mediante un transposición de

Hofmann. Para ello, el grupo nitrilo se hidrató en presencia del catalizador de Parkins **XXI**<sup>38</sup> para dar la amida **XXII**, que a través de una transposición de tipo Hoffmann en presencia de tetraacetato de plomo condujo al isocianato **I** (esquema 1.33).



Esquema 1.33

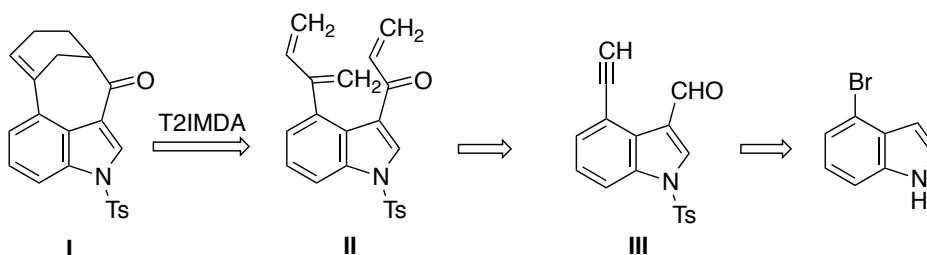
#### 1.4.4.5. Síntesis de Shea

Lauchli y Shea han publicado una síntesis del esqueleto de la welwistatina empleando una reacción de Diels-Alder intramolecular de tipo 2 (T2IMDA) para generar el sistema biciclo[4.3.1]alcano.<sup>39</sup> Así, la preparación del compuesto **I** se planteó a partir del precursor **II**, en el que la estructura indólica es el soporte de los fragmentos del dieno y dienófilo. La síntesis de **II** comenzó a partir del alquino **III**, que podría obtenerse a partir del 4-bromoindol mediante una reacción de Sonogashira (esquema 1.34).

<sup>38</sup> Ghaffar, T.; Parkins, A. W. *J. Mol. Catal.* **2000**, *160*, 249.

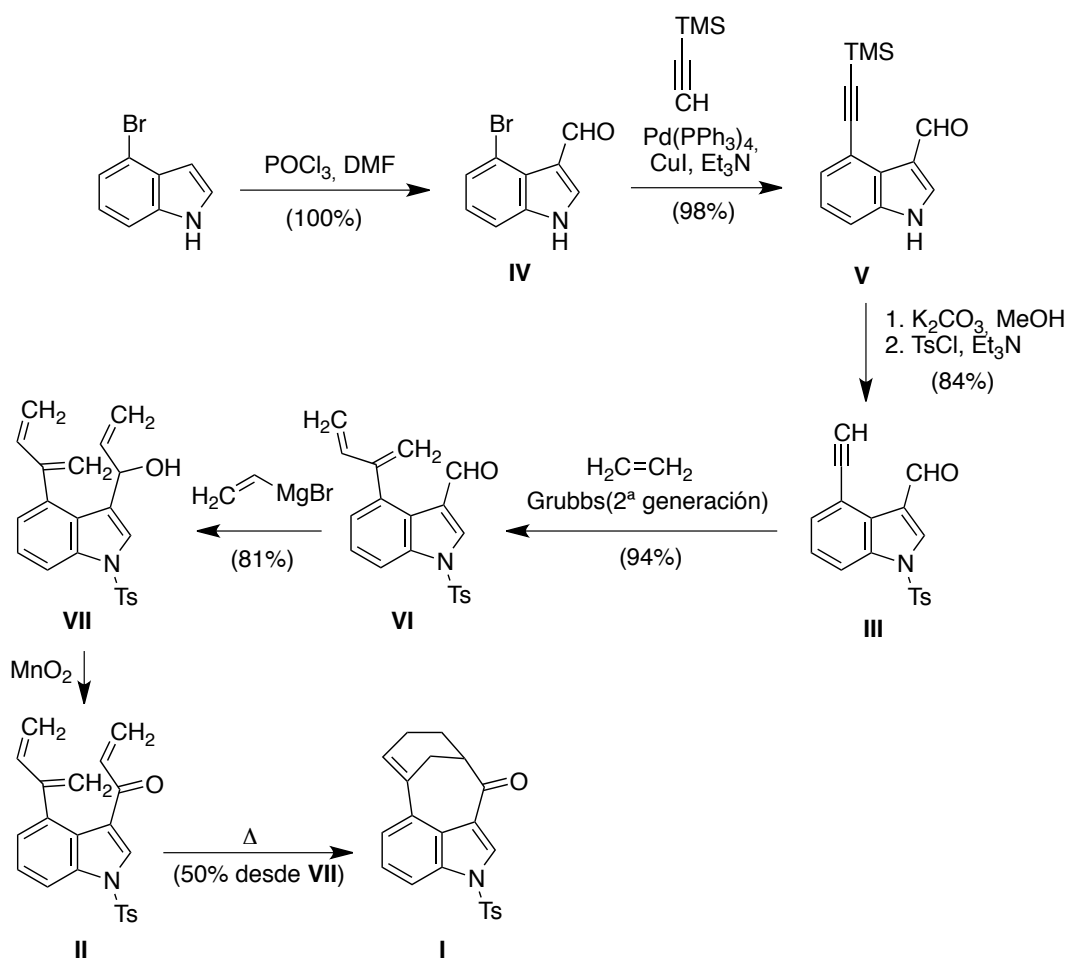
<sup>39</sup> Lauchli, R.; Shea, K. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5287.





Esquema 1.34

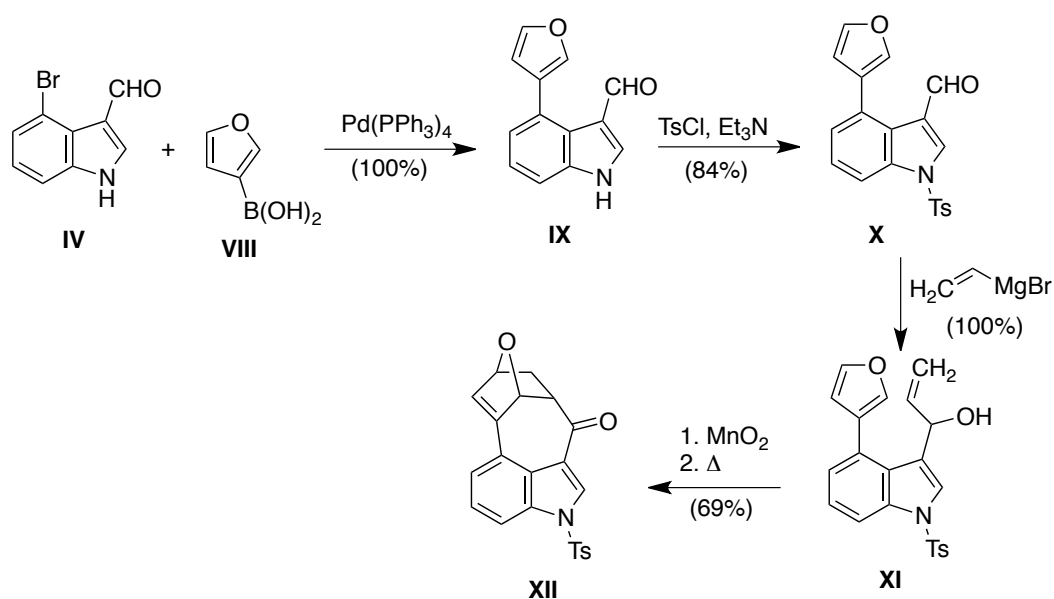
Las etapas finales de la síntesis se indican en el esquema 1.35. El compuesto **IV**, preparado por formilación de Vilsmeier-Haak del 4-bromoindol, se empleó como sustrato en un acoplamiento de Sonogashira con trimetilsililacetileno, para dar **V**. La desprotección del acetileno en condiciones básicas se realizó sin problemas y fue seguida de *N*-tosilación a **III**. Este paso de *N*-protección fue necesario para aumentar la solubilidad del compuesto en tolueno en la siguiente reacción, que consiste en una reacción de metátesis eno-ino con



Esquema 1.35

etileno en presencia de un catalizador de Grubbs de segunda generación, dando lugar al compuesto **VI**. La adición del bromuro de vinilmagnesio a **VI** condujo al alcohol alílico **VII**, que fue más estable que su análogo portador de un metilo en el nitrógeno del indol, que se descomponía con facilidad. La oxidación de **VII** con dióxido de manganeso llevó a la vinil cetona **II**, sustrato de la reacción IMDA, que transcurre en condiciones suaves para la obtención del compuesto deseado **I**.

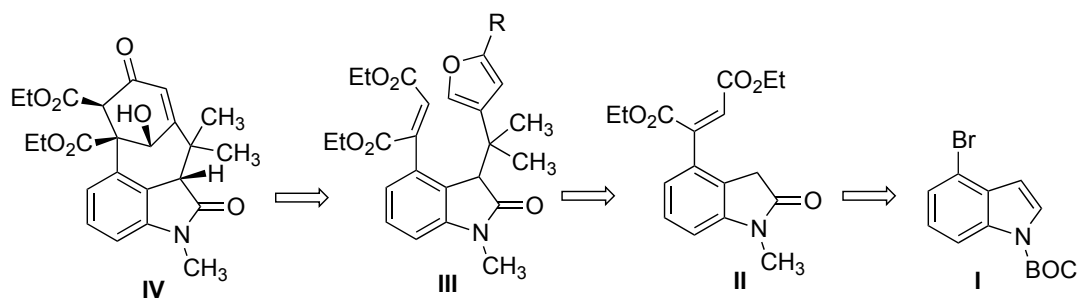
Finalmente, con objeto de conseguir una mayor funcionalización del anillo D, se planeó una reacción de Diels-Alder intramolecular empleando furano como dieno. Un acoplamiento de Suzuki entre el compuesto **IV** y el ácido furano-3-borónico **VIII** dio lugar al compuesto **IX**, que fue *N*-tosilado a **X**. La construcción del fragmento dienófilo se llevó a cabo, como en el caso anterior, por adición de bromuro de vinilmagnesio para dar **XI**, seguido de oxidación con  $\text{MnO}_2$  y calentamiento inmediato a 120 °C en tolueno para obtener el compuesto ciclado **XII** (esquema 1.36).



Esquema 1.36

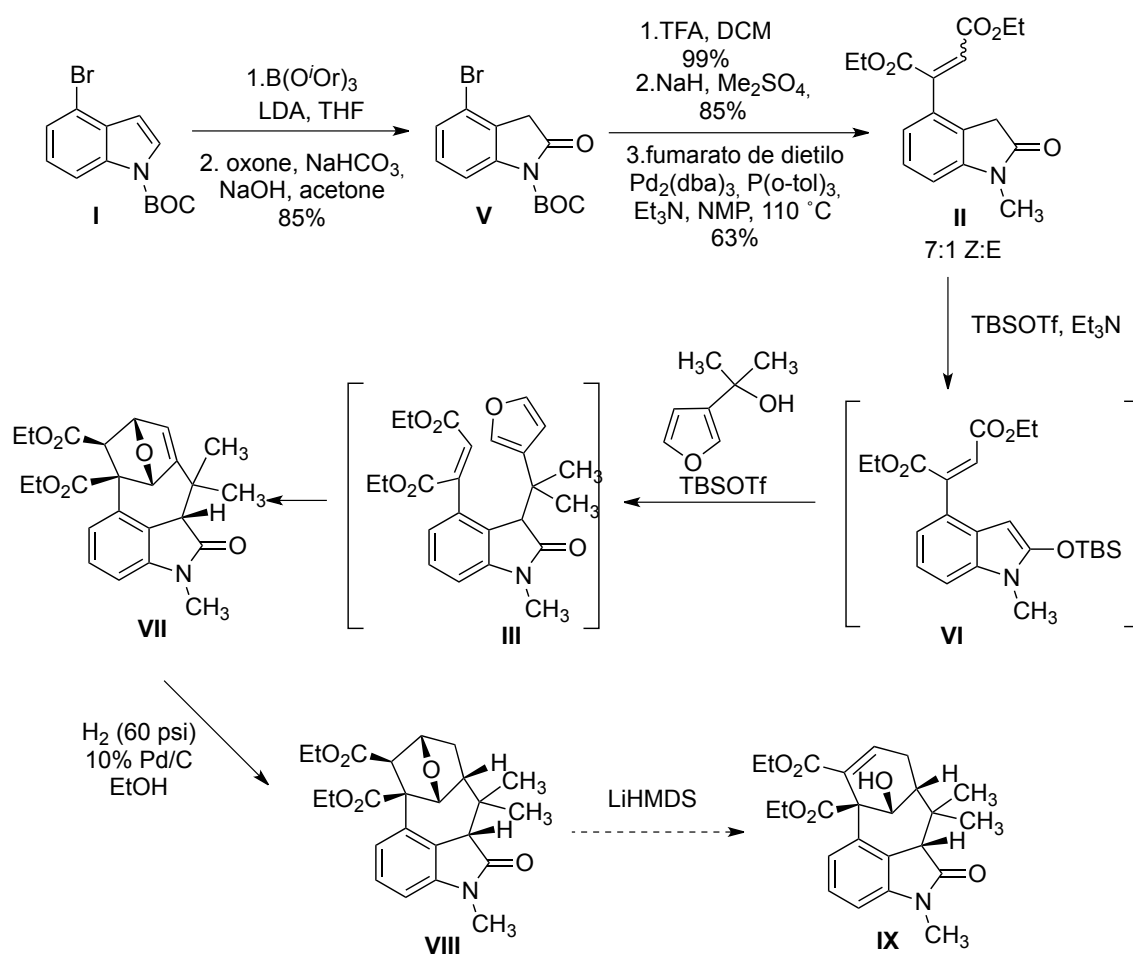
Más recientemente, Shea ha descrito la preparación de un derivado tetracíclico altamente funcionalizado relacionado con la welwistatina<sup>40</sup> (**IV**) a través de una cicloadición intramolecular de **III**. El compuesto **III** se sintetiza mediante la alquilación de **II**, el cual puede obtenerse a partir de un derivado de indol **I** (esquema 1.37).

<sup>40</sup> Brailsford, J. A.; Lauchli, R.; Shea, K. J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 22, 5330-5333.



Esquema 1.37

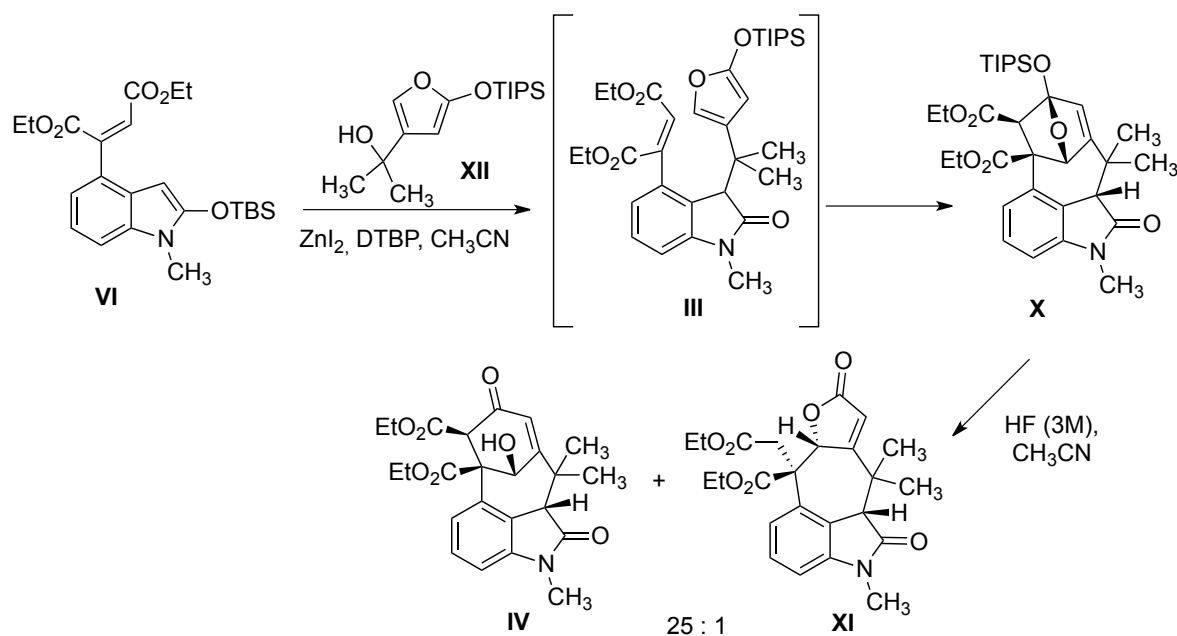
Como se resume en el esquema 1.38, la síntesis comenzó con el *N*-Boc-4-bromoindol **I**, preparado a partir del 4-bromoindol. La oxidación de **I** vía ácido 2-indolilborónico permitió la obtención del oxindol **V**, cuyo nitrógeno, una vez desprotegido, fue metilado. Posteriormente, **V** fue sometido a una vinilación de Heck con fumarato de dimetilo, lo cual permitió la obtención del compuesto **II** como una mezcla de isómeros *Z* y *E*. El tratamiento



Esquema 1.38

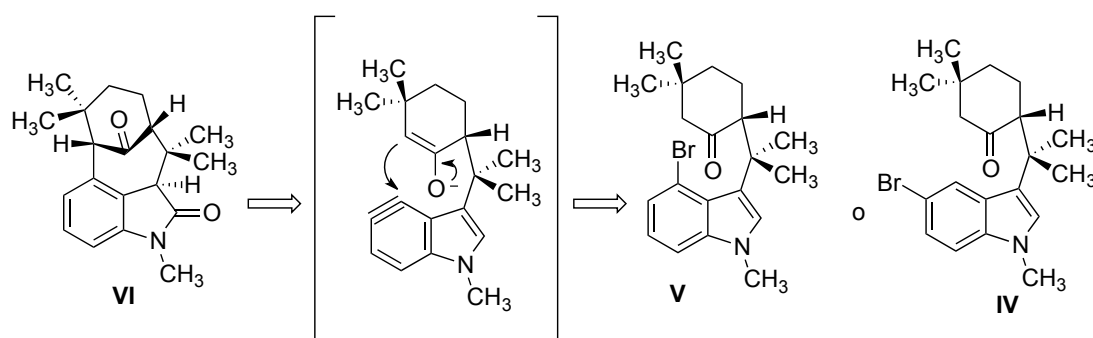
de **II** con triflato de *tert*-butildimetilsililo originó *in situ* el silil derivado **VI**, cuya reacción con un alcohol terciario derivado de furano proporcionó el oxabicyclo **VII** como un único diastereoisómero, a través de una secuencia que implica la alquilación de Friedel-Crafts del indol en posición 3 seguida de una reacción de Diels-Alder intramolecular. La hidrogenación del compuesto **VII** proporcionó **VIII** en forma diastereoméricamente pura, por adición exclusiva de hidrógeno a la cara *exo* del sistema bicíclico. Sin embargo, no fue posible la apertura en medio básico del anillo oxigenado para dar lugar a **IX** porque el protón vecino al carbonilo de oxindol resultó ser más ácido que el vecino al grupo éster.

Para facilitar la apertura final, se recurrió al empleo del sililoxifurano **XII**. Tras la secuencia de alquilación/Diels-Alder intramolecular descrita anteriormente, este material de partida permite la obtención del cicloaducto **X**, cuya desililación con HF conduce a un hemiacetal no aislable, que se abre espontáneamente para proporcionar una mezcla 25:1 del alcohol deseado (**IV**) y de la lactona (**XI**). Este último compuesto procede de la apertura intramolecular del fragmento de  $\beta$ -cetoéster de **IV** por ataque del grupo hidroxilo al carbonilo de cetona (esquema 1.39).



#### 1.4.4.6. Síntesis de Garg

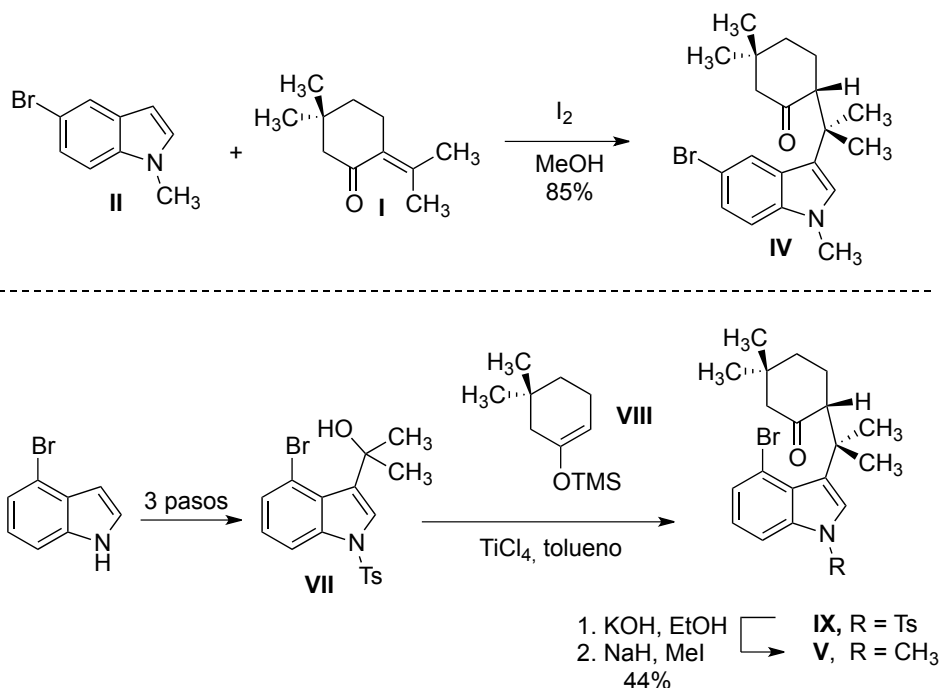
Esta ruta permite utilizar indistintamente como material de partida tanto el 4-bromoindol, reactivo muy habitual en la síntesis de compuestos relacionados con la welwistatina, como el 5-bromoindol. El motivo es que la estrategia de Garg se basa en la formación del enlace C<sub>4</sub>-C<sub>11</sub> de la welwistatina mediante el ataque nucleofílico de un anión enolato a un arino, generado por medio de una reacción de eliminación que origina una triple enlace entre las posiciones C<sub>4</sub> y C<sub>5</sub> del indol (esquema 1.40).<sup>41</sup>



Esquema 1.40

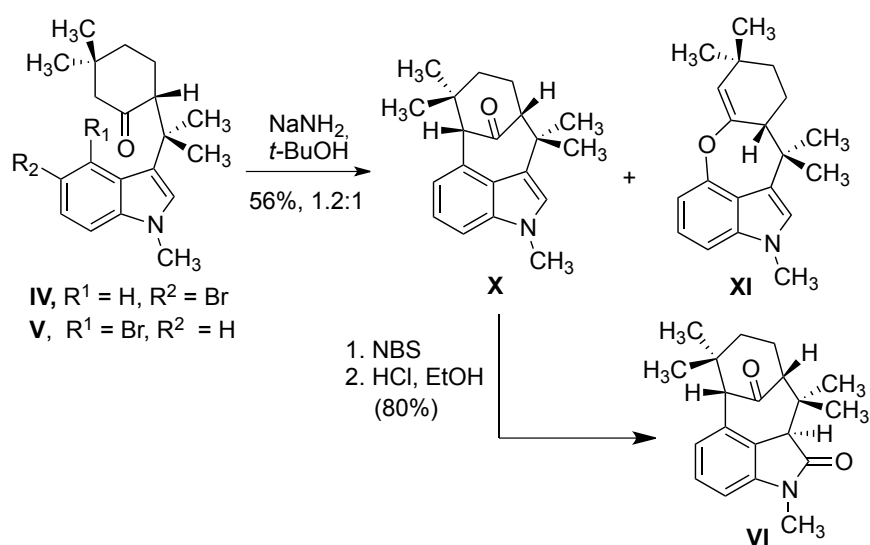
La ruta empleada para obtener los precursores de la ciclación (compuestos **IV** y **V**) se resume en el esquema 1.41. El compuesto **IV** se obtiene fácilmente por adición de Michael de 5-bromo-*N*-metilindol con la enona **I** en presencia de iodo en metanol; sin embargo, para la síntesis del derivado **V** es necesario un total de seis pasos a partir del 4-bromoindol, siguiendo la misma estrategia descrita por Rawal.<sup>31</sup> Así, una vez sintetizado el alcohol terciario **VII**, éste se trata con el enol éter **VIII** en presencia de TiCl<sub>4</sub> y el tosilindol obtenido (**IX**) es sometido a una secuencia de desprotección-metilación para originar el compuesto **V**.

<sup>41</sup> Tian, X.; Hutters, A. D.; Douglas, C. J.; Garg, N. K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2349.



Esquema 1.41

Como ya se ha mencionado, la etapa clave de esta estrategia consistió en la formación del enlace  $C_4-C_{11}$  del biciclo mediante una reacción de arilación por ataque intramolecular a un arino generado por tratamiento básico de **IV** o **V** (esquema 1.42). Esta reacción se complicó por la competencia entre las dos reacciones posibles de C- y O-arilación, debido a lo cual el compuesto deseado **X** se aisló con bajo rendimiento. Sin embargo, fue posible estudiar su

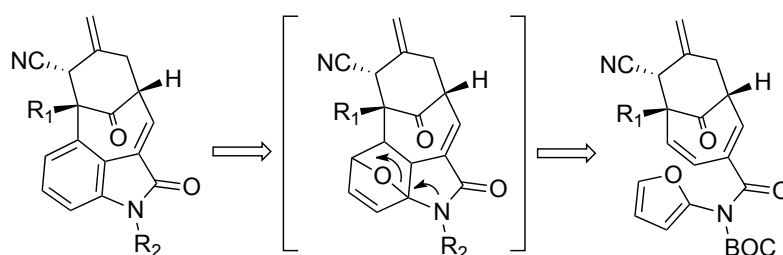


Esquema 1.42

transformación en el oxindol **VI**, que tuvo lugar con buen rendimiento por halogenación del anillo de indol seguida de hidrólisis. Es interesante destacar que en este caso la hidrólisis condujo a un único diastereoisómero, con la configuración relativa correcta de la welwistatina.

#### 1.4.4.7. Síntesis de Trost

El grupo de Trost ha desarrollado la única síntesis enantioselectiva del núcleo tetracíclico de la *N*-metilwelwistatina descrita hasta la fecha,<sup>42</sup> por aplicación de la estrategia que se resume en el esquema 1.43.



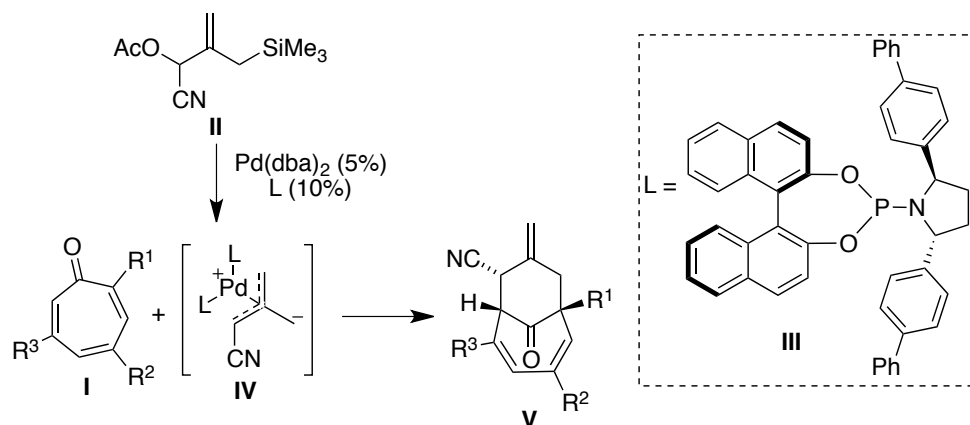
Esquema 1.43

Esta ruta puede considerarse una aplicación de la metodología previamente desarrollada por el mismo grupo para la síntesis de biciclo[4.3.1]decadienos a través de una cicloadición formal [6+3] promovida por paladio a partir de cicloheptatrienonas (troponas) **I** y el compuesto **II** en presencia de ligandos con estructura de fosoramidito quirales (**III**).<sup>43</sup> La cicloadición se basa en la generación de un intermediario de tipo paladio trimetilemetano (TMM, **IV**) a través de la formación inicial de un intermediario de  $\pi$ -alil paladio seguida de eliminación de acetato de trimetilsililo. Este intermediario se adiciona al derivado de tropona **I** a través de un mecanismo por etapas,<sup>44</sup> dando lugar a los productos de cicloadición formal **V** (esquema 1.44).

<sup>42</sup> Trost, M. B.; McDougall, P. J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3782.

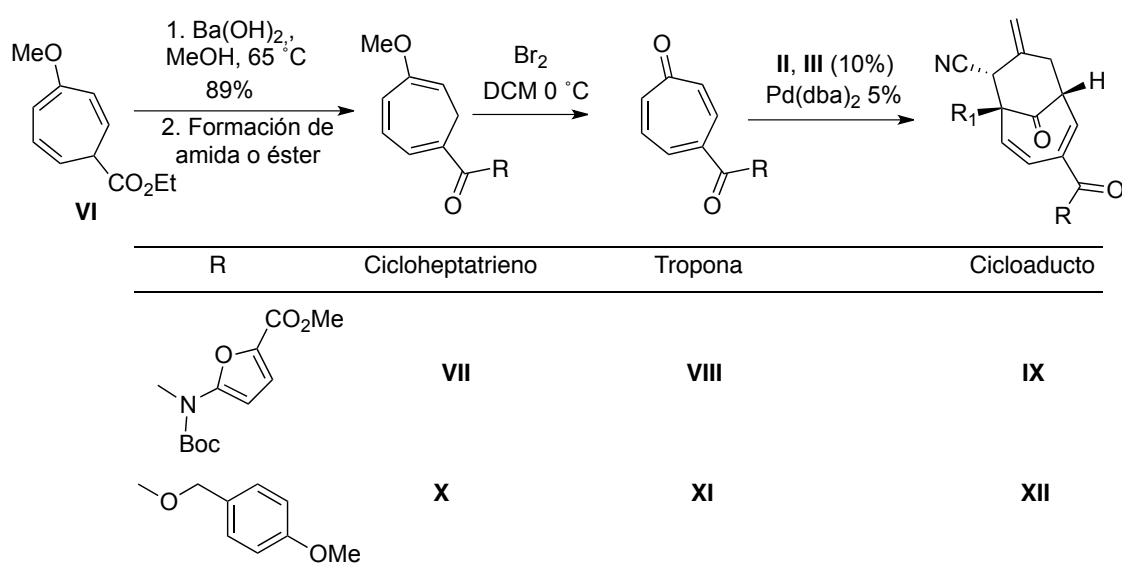
<sup>43</sup> Trost, B. M.; McDougall, P. J.; Hartmann, O.; Wathen, T. J. *Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14960.

<sup>44</sup> Chan, D. M. T. en Kobayashi, S.; Jørgensen, K. A. Eds. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2002, p. 57.



Esquema 1.44

El trabajo sintético para la construcción de la *N*-metilwelwistatina (esquema 1.45) comenzó con la obtención del compuesto **VI** mediante una expansión de anillo del anisol. La hidrólisis del grupo éster con hidróxido de bario seguida de reacción con derivados de 2-furilamina o alcohol bencílico condujo a la formación de los cicloheptatrienos **VII** y **X**, que posteriormente fueron oxidados a las troponas **VIII** y **XI**, respectivamente, por medio de una secuencia de  $\alpha$ -halogenación/deshidrohalogenación/ hidrólisis. Las cicloadiciones [6 + 3] de ambos compuestos con **II**, catalizadas por paladio y en presencia del ligando quiral derivado de (bis)bifenilpirrolidina previamente mencionado (**III**), condujo a los cicloaductos esperados **IX** y **XII** con alta enantioselectividad. El compuesto **XII** pudo ser transformado en un derivado

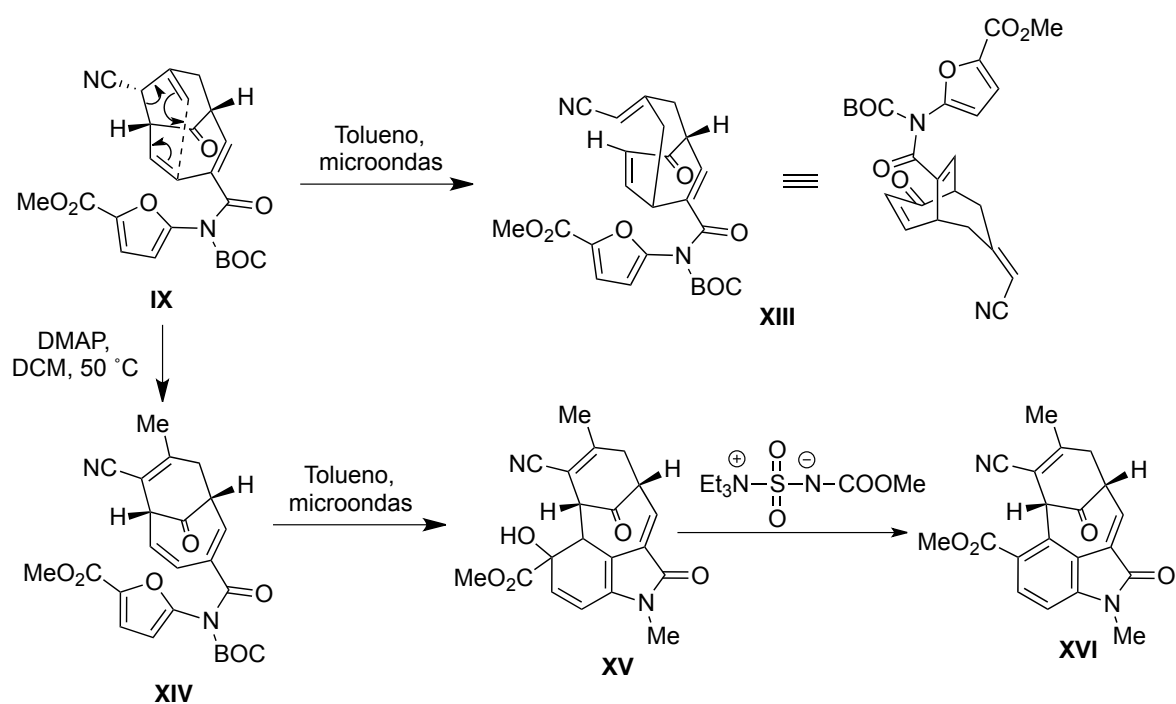


Esquema 1.45



de furano relacionado con **IX** por desplazamiento del grupo *p*-metoxibencilo por el anión del N-BOC-2-aminofurano.

Una vez obtenido el compuesto el **IX**, se intentó promover la reacción de Diels-Alder intramolecular por irradiación con microondas. Sin embargo, el único producto aislado fue el compuesto **XIII**, procedente de una transposición [3,3] sigmatrópica.<sup>45</sup> Por este motivo, se isomerizó el doble enlace de la posición exocíclica de **IX** en presencia de dimetilaminopiridina a 50 °C, dando lugar a **XIV**. El calentamiento posterior de este compuesto en presencia de microondas indujo la cicloadición [4 + 2] intramolecular deseada, originando el alcohol **XV** tras la apertura del anillo de furano. La deshidratación de **XV** al correspondiente sistema aromático **XVI** no ocurrió espontáneamente, sino que requirió el empleo del reactivo de Burgess (esquema 1.46).

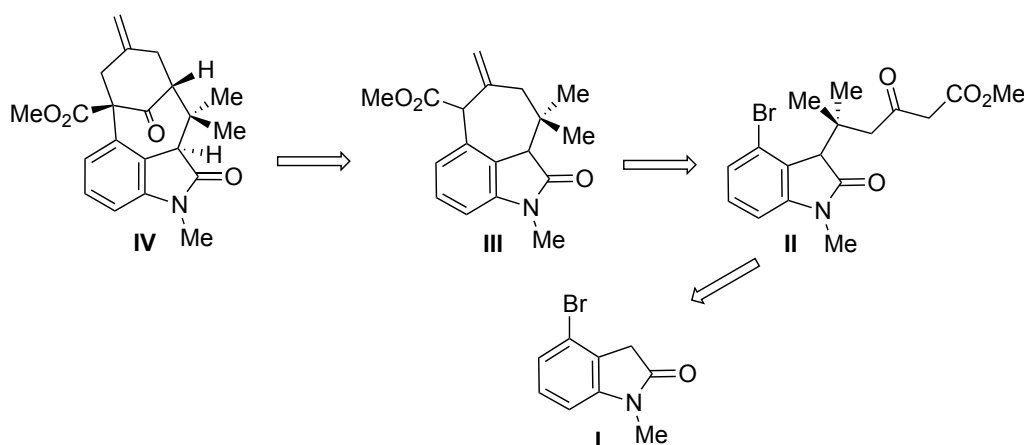


Esquema 1.46

<sup>45</sup> Precedente de este tipo de transformaciones en bicíclidos relacionados con **IX**: Trost, B. M.; McDougall, P. J.; Hartmann, O; Wathen, P. T., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14960.

#### 1.4.4.8. Síntesis de Martin

La aproximación inicial de Martin a la síntesis del núcleo de la *N*-metilwelwistatina se resume en el esquema 1.47.<sup>46</sup> Según su planteamiento, el compuesto **IV** sería elaborado mediante una doble alquilación del cetoéster tetracíclico **III**, al cual se puede acceder mediante una arilación del enolato **II**. El compuesto **II** puede obtenerse a través de una adición de Michael sobre el *N*-metil-4-bromooxindol **I**.

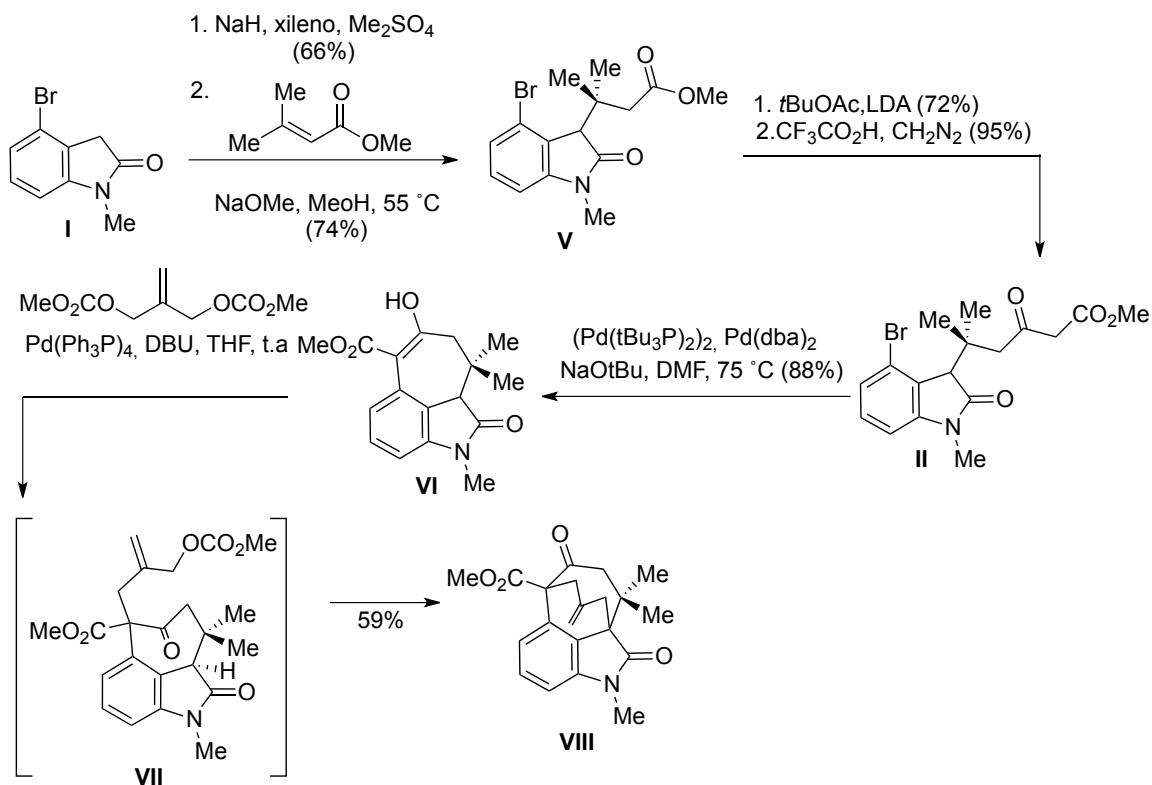


Esquema 1.47

El compuesto **I**, sintetizado mediante el empleo de un método bibliográfico,<sup>47</sup> fue alquilado en C-3 con el 3-metilcrotonato de metilo, proporcionando el éster **V**. La condensación de Claisen de **V** con el enolato del acetato de *tert*-butilo seguido de la manipulación del grupo éster condujo al β-cetoéster metílico **II**. El siguiente paso consistió en la ciclación intramolecular del enolato de **II**, catalizada por paladio, que condujo con excelente rendimiento al compuesto **VI**, correspondiente al fragmento ABC de la welwistatina. El plan inicial preveía la conversión de **VI** en el derivado tetracíclico **IV** mediante un doble acoplamiento catalizado por paladio. Sin embargo, cuando se ensayó la reacción entre **VI** y el bis-carbonato de 2-metilalilo no se obtuvo el compuesto deseado sino el producto **VIII** debido, una vez más, a que el protón unido a C-3, vecino al carbonilo de oxindol, es más ácido que los protones de C-15 (esquema 1.48).

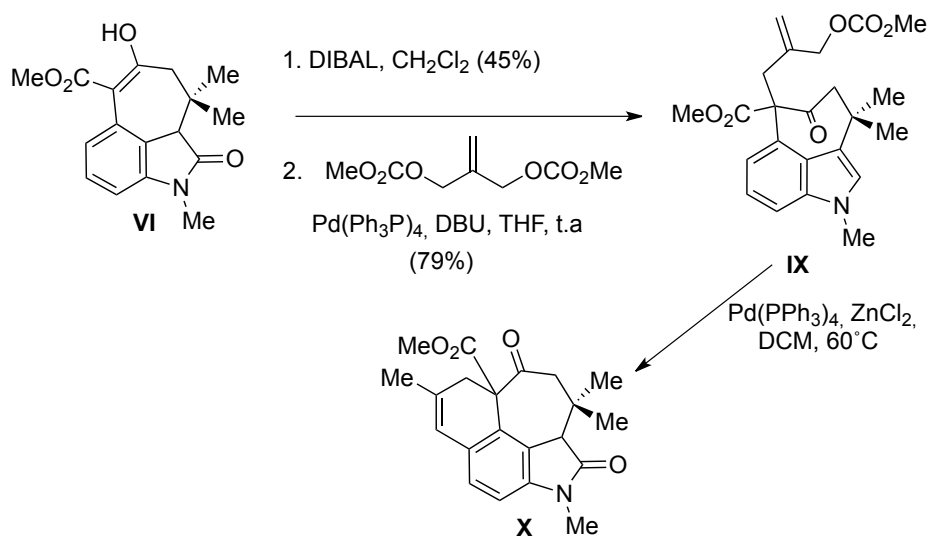
<sup>46</sup> Heidbrecht, R. W. J.; Gullledge, B.; Martin, S. F.; *Org. Lett.*, **2010**, 12, 2492.

<sup>47</sup> Koauge, T.; Ishida, H.; Inaba, A.; Nukaya, H.; *Chem Pharm. Bull.* **1985**, 33, 1414-1418



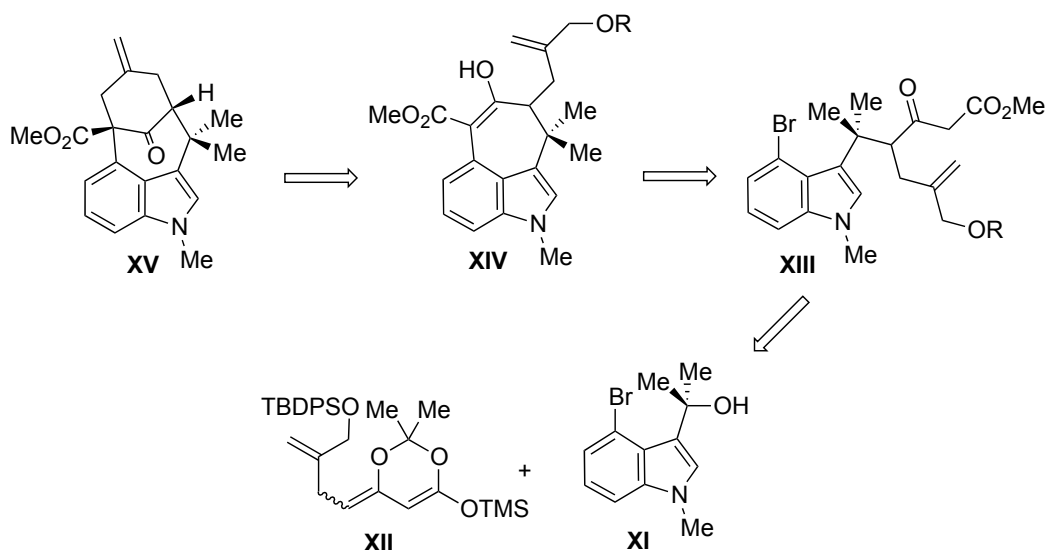
Esquema 1.48

En este punto, Martin decidió transformar el oxindol **VI** en el indol correspondiente por tratamiento con DIBAL seguido de deshidratación. La alquilación catalizada por paladio de la posición central del sistema  $\beta$ -dicarbonílico proporcionó el compuesto **IX**. Sin embargo, aun empleando distintas bases, no fue posible la formación del enlace  $\text{C}_{14}\text{-C}_{15}$  y sólo cuando **IX** fue tratado con  $\text{ZnCl}_2$  en presencia de  $\text{Pd}(0)$  como catalizador se observó una reacción, pero el producto obtenido fue el compuesto **X**, procedente de una alquilación de Friedel-Crafts del indol (esquema 1.49).



Esquema 1.49

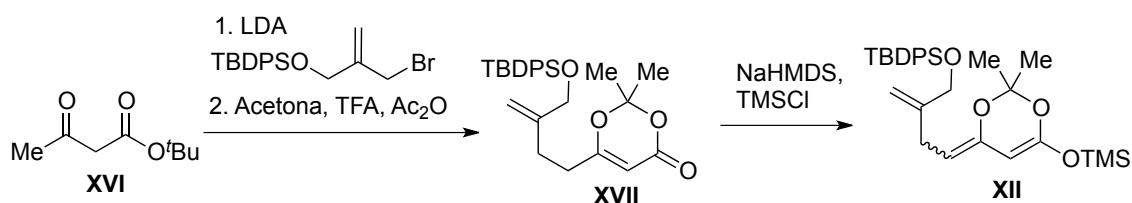
Debido a los problemas encontrados para la formación de los enlaces C<sub>14</sub>-C<sub>15</sub> en un material que contuviera ya formado el enlace C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>, se replanteó la estrategia sintética inicial, de modo que el tetraciclo **XV** se obtuviera por ciclación del compuesto **XIV**, el cual podría sintetizarse mediante una ciclación del β-cetoéster **XIII** empleando una estrategia muy parecida a la descrita por Rawal (esquema 1.50).



Esquema 1.50

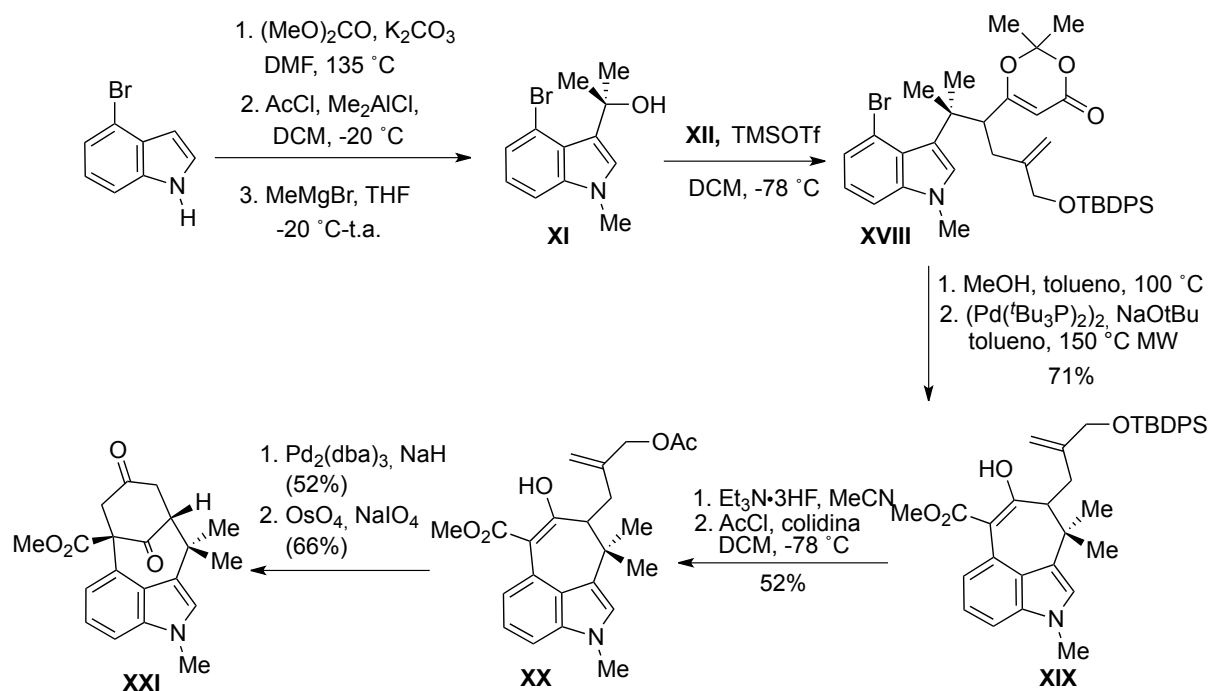
El compuesto **XII** se preparó a partir de **XVI** mediante la generación del correspondiente dianión con LDA y la posterior alquilación de su extremo con el bromuro alílico. El

tratamiento del producto de alquilación con acetona y anhídrido acético en presencia de ácido trifluoroacético condujo al compuesto **XVII** por hidrólisis del éster *tert*-butílico, activación del grupo carboxílico en forma de anhídrido y la formación final del anillo de 1,3-dioxano por ciclación de un hemiacetal generado por reacción del tautómero enol del sistema dicarbonílico con la acetona. La *O*-sililación final del enol derivado de **XVII** condujo a **XII** (esquema 1.51).



Esquema 1.51

Entonces se procedió a la síntesis del indol **XVIII** a partir del 4-bromoindol. Como se muestra en el esquema 1.52, la *N*-metilación de éste con carbonato de dimetilo seguido de acetilación en C-3 y posterior reacción con bromuro de metil magnesio proporcionó el alcohol terciario **XI**, que se trató inmediatamente con el acetal **XII** en presencia de triflato de



Esquema 1.52

trimetilsililo para formar **XVIII**. El calentamiento de este compuesto en metanol conduce a la desprotección de la unidad de  $\beta$ -cetoéster intermedio y permite una ciclación catalizada por paladio para dar **XIX**. La desprotección del silil éter con hidrófluoruro de trietilamina a partir de **XIX**, y fue seguida de acetilación con cloruro de acetilo en presencia de colidina. De este modo se obtuvo el compuesto **XX**, el cual cicló de forma satisfactoria mediante el empleo de hidruro sódico y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ . La ruptura oxidativa de la olefina exocíclica dio, finalmente, la dicetona **XXI**.



## **2.- OBJETIVOS**





Como se ha puesto de manifiesto en el apartado anterior, la mayor parte de los esfuerzos sintéticos realizados hasta la fecha en el campo de las welwitindolinonas no espiránicas se han centrado en la preparación de la *N*-metilwelwistatina, probablemente debido a que es la más estudiada desde el punto de vista biológico a causa de su mayor abundancia en los extractos naturales. Otros productos naturales de la misma familia que resultan de interés son los que presentan modificaciones en la posición 3,<sup>1</sup> como por ejemplo la 3-epi-*N*-metilwelwistatina y el isonitrilo de la *N*-metilwelwitindolinona A.

Todas las estrategias previamente mencionadas que conducen al núcleo central de la welwistatina, a excepción de la de Simpkins, son largas, requiriendo entre 6 y 16 pasos para la construcción del sistema tetracíclico. Además, varias de estas síntesis, entre ellas las de Simpkins, Rawal y Garg, llevan a compuestos en los que el anillo *D* no presenta la funcionalización necesaria para llevar a cabo transformaciones posteriores.

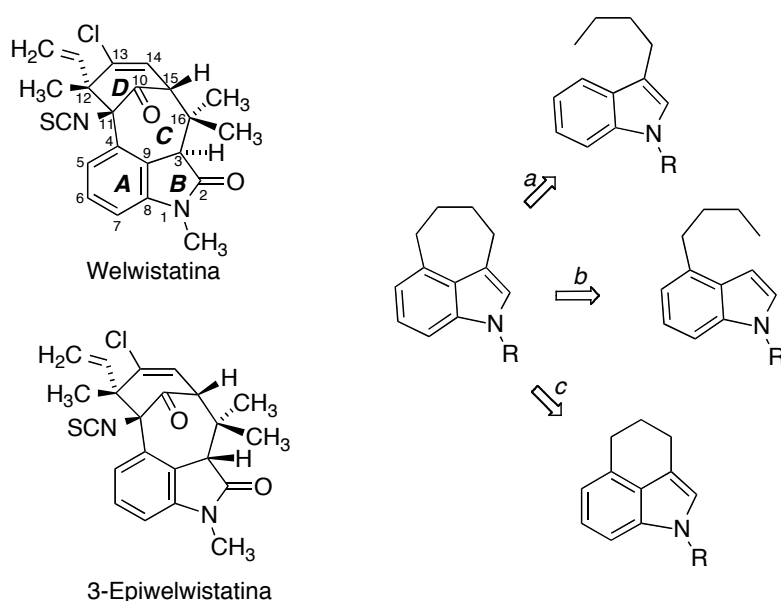
El objetivo del presente trabajo es el desarrollo de un método de síntesis eficaz para un derivado funcionalizado del núcleo tetracíclico de los alcaloides del grupo de la welwistatina.

---

<sup>1</sup> Referido a la numeración aceptada del sistema tetracíclico de la welwistatina.

Para ello, hemos planteado varias rutas basadas en el análisis retrosintético resumido en el esquema 2.1, que tienen como etapa clave las siguientes transformaciones:

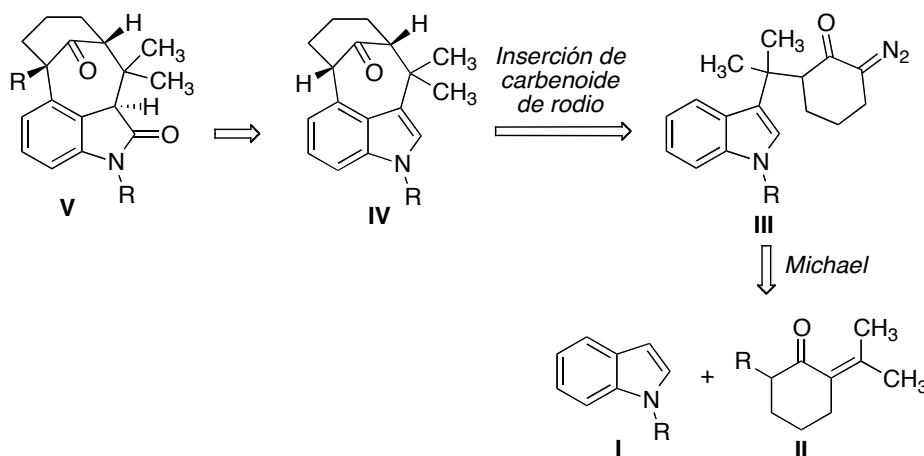
- Creación del anillo C por ciclación intramolecular sobre C-4 de derivados de indol sustituidos en 3.
- Creación del anillo C por ciclación intramolecular sobre C-3 de derivados de indol sustituidos en 4.
- Creación del anillo C por expansión de sistemas de ciclohexa[cd]indol.



Esquema 2.1

La primera aproximación propuesta se resume en la ruta retrosintética del esquema 2.2. En ella, la funcionalización de la cabeza de puente se llevaría a cabo utilizando la química de aniones enolato descrita por Simpkins a partir del sistema tetracíclico **IV**. La etapa clave para la formación de éste es la ciclación intramolecular de un carbenoide de rodio obtenido a partir del diazo derivado **III**. La principal diferencia entre esta ruta y las planteadas por Jung y Wood, que también emplean como paso clave la ciclación de un carbenoide, es que nuestro diazo derivado de partida presenta un fragmento de ciclohexanona correspondiente al futuro anillo D, lo que debe permitir, en principio, acceder en un solo paso al esqueleto tetracíclico del compuesto natural. Además, de esta manera se dificulta la ciclación no deseada por la posición 2 del indol observada por Jung. El acceso al compuesto de partida

de esta ruta (III) se llevaría a cabo a través de una adición de Michael entre un derivado de indol I y la cetona II, seguida de la formación del agrupamiento diazo en la posición  $\alpha'$  respecto al carbonilo por reacción con una azida.



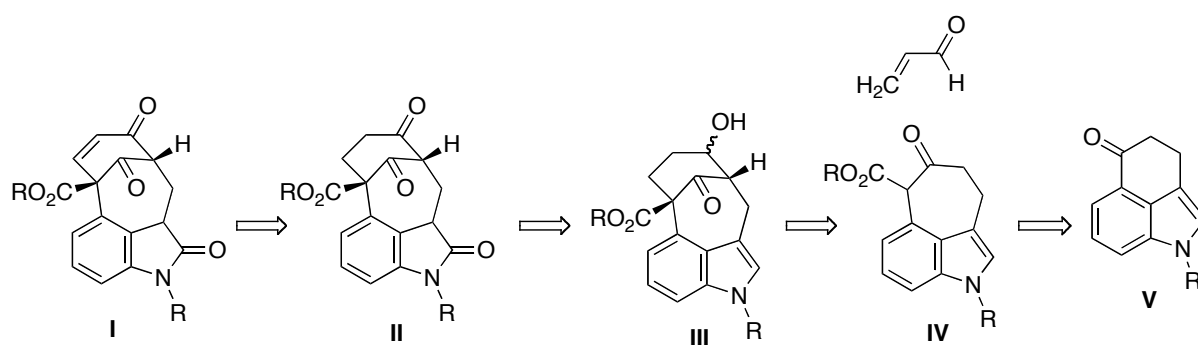
Esquema 2.2

Alternativamente, la reacción de C-arilación del anillo de ciclohexanona puede basarse en un acoplamiento catalizado por paladio, lo que permitiría el acceso directo a compuestos funcionalizados en la posición cabeza de puente.

También hemos planteado una ruta basada en el análisis retrosintético del esquema 2.3, que comienza con la síntesis de derivados de ciclohepta[*cd*]indol, fragmento *ABC* de la welwistatina, seguido de la construcción del anillo *D* en un paso posterior por formación de los enlaces 11-12 y 14-15 en una sola operación, mediante un proceso dominó.<sup>2</sup> Así, nuestro plan para la síntesis de I, un derivado altamente funcionalizado de la estructura central de la welwistatinas, requiere una etapa de deshidrogenación para la obtención de un fragmento carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado en el anillo *D*. El material de partida de esta secuencia de reacciones es el compuesto III, que se obtendría utilizando como paso clave una adición de

<sup>2</sup> Algunas revisiones y monografías sobre reacciones dominó: a) Ho, T. L. *Tandem Organic Reactions*, Wiley, New York, **1992**. b) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131. c) Tietze, L., *F. Chem. Rev.* **1996**, 96, 115. d) Rodríguez, J. *Synlett* **1999**, 505. e) Pellisier, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 1619. f) Pellisier, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2143. g) Liéby-Muller, F.; Simon, C.; Constantieux, C.; Rodriguez, J. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, 25, 432. h) Nicolau, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7134. i) Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. M. *Domino Reactions in Organic Synthesis*. Wiley-VCH, Weinheim, **2006**. j) Bur, S. K.; Padwa, A. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2007**, 94, 1. k) Bur, S. K.; Padwa, A. *Tetrahedron* **2007**, 63, 5341.

Michael seguida de una condensación aldólica intramolecular a partir del compuesto **IV**, que podría prepararse por expansión de anillo a partir de la cetona de Kornfeld **V**, un compuesto conocido. Para su preparación, se necesita la presencia de un grupo pivaloílo en el nitrógeno del indol, que es esencial para la regioselectividad de la acilación intramolecular de Friedel-Crafts que conduce al tercer anillo de la cetona de Kornfeld, pero es necesario suprimir este sustituyente en etapas posteriores. Por tanto, el éxito de nuestra estrategia requiere estudiar las condiciones óptimas para esta reacción de desprotección, de la cual existen pocos antecedentes bibliográficos.



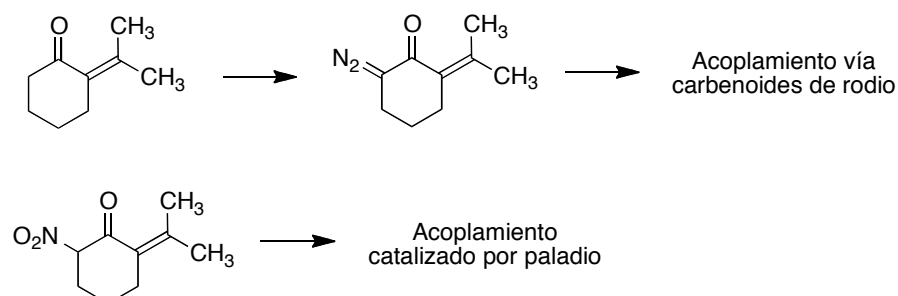
Esquema 2.3

### **3.- Síntesis del núcleo tetracíclico de las welwistatinas**



### 3.1- INTENTOS DE PREPARACIÓN DEL ESQUELETO TETRACÍCLICO DE LAS WELWISTATINAS A TRAVÉS DE UNA SECUENCIA ADICIÓN DE MICHAEL/ACOPLAMIENTO INTRAMOLECULAR

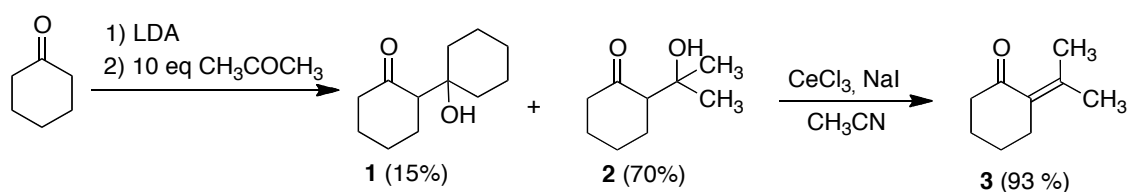
En función de su posterior utilización para reacciones de acoplamiento promovidas por rodio o paladio, se necesitan, respectivamente, materiales de partida sin funcionalizar o funcionalizados en la posición  $\alpha'$  del derivado de ciclohexanona que representa el anillo D del sistema:





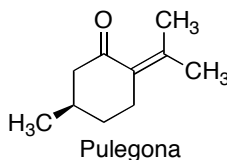
### 3.1.1. SÍNTESIS DE 2-ALQUENILIDENCICLOHEXANONAS

Para la síntesis de derivados de 2-alquenilidencicloalcanona, seleccionamos el procedimiento descrito por Bartoli<sup>3</sup> (esquema 3.1). El uso de las condiciones bibliográficas para la reacción de la ciclohexanona con LDA y acetona en THF no proporcionó el resultado esperado, sino que condujo a la hidroxiketona **2** junto con **1**, que proviene de la reacción de la ciclohexanona consigo misma, en relación 8:2 a favor del compuesto **1**. Una modificación de las condiciones consistente en aumentar la dilución del medio de reacción y el número de equivalentes de acetona (10 equivalentes), permitió invertir esta relación a 2:8 y obtener un 70% de **2**, lo cual supuso una mejora considerable respecto al método bibliográfico. El tratamiento del compuesto **2** con yoduro sódico y tricloruro de cerio en acetonitrilo<sup>4</sup> dio lugar al compuesto de eliminación **3** con buen rendimiento, a través de un derivado iodado intermedio que no llega a aislarse.



Esquema 3.1

Un segundo compuesto portador de una estructura de 2-alquenilidenciclohexanona que decidimos emplear en nuestro estudio fue la (*R*)-2-isopropiliden-5-metilciclohexanona, también llamada pulegona, un monoterpene procedente del aceite esencial de varias plantas, sobre todo del género *Mentha*, y disponible comercialmente.

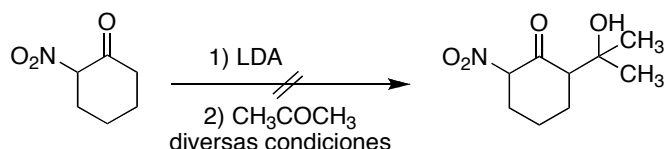


Los intentos iniciales de preparación de derivados de 2-nitro-6-alquenilidenciclohexanona se basaron en el tratamiento con acetona del dianión de la 2-nitrociclohexanona, generado a

<sup>3</sup> Bartoli, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Mecozzi, T.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9111-9114.

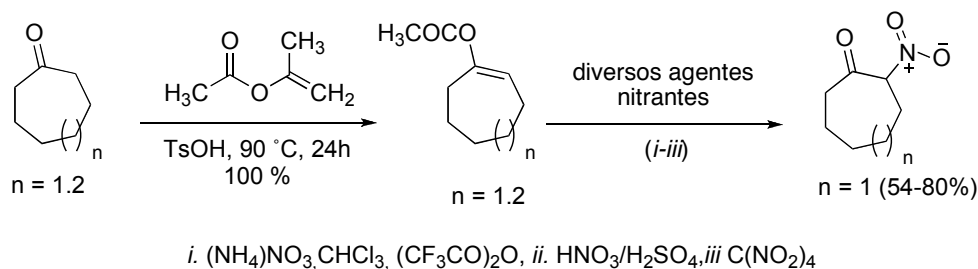
<sup>4</sup> Revisión de las aplicaciones sintéticas del sistema  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NaI}$ : Bartoli, G.; Marcantoni, E.; Sambria, L. *Synlett* **2003**, 2101-2116.

partir de ésta y LDA. Una búsqueda bibliográfica indicó que los dianiones de las  $\alpha$ -nitroacetonas, aunque poco explotados,<sup>5</sup> son intermediarios sintéticos adecuados para reacciones de alquilación en posición  $\alpha'$ . Sin embargo, los resultados obtenidos en la reacción deseada por nosotros fueron poco alentadores ya que se aislaban únicamente los compuestos de partida inalterados, o bien productos de descomposición cuando se forzaban las condiciones (esquema 3.2).



Esquema 3.2

Como método alternativo, decidimos recurrir a la nitración en  $\alpha'$  del compuesto **3** y la pulegona. Para la reacción de nitración, nos basamos en estudios realizados por otros miembros de nuestro grupo de investigación sobre modelos sencillos que presentaban anillos de 7 y 8 eslabones, como la cicloheptanona y la ciclooctanona.<sup>6</sup> Sobre ellas se habían puesto a punto unas condiciones consistentes en la preparación de los correspondientes acetatos de enol con rendimientos cuantitativos por tratamiento con acetato de isoprenilo en medio ácido. La nitración de estos derivados se puede llevar a cabo posteriormente con facilidad en presencia de varios reactivos que actúan como equivalentes sintéticos del catión nitronio (esquema 3.3).

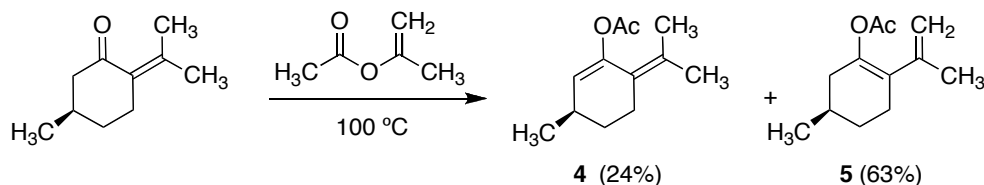


Esquema 3.3

<sup>5</sup> Ballini, R.; Bartoli, G.; Castagnani, R.; Marcantoni, E.; Petrini, M. *Synlett* **1992**, 64-66.

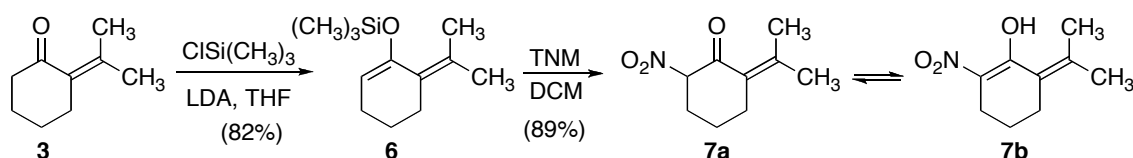
<sup>6</sup> Giorgi, G. Tesis Doctoral. Universidad Complutense, 2010.

Cuando se aplicaron a la pulegona las condiciones anteriores, se encontró que su calentamiento a reflujo con acetato de isopropenilo conducía a una mezcla de *O*-acetil éteres de enol en relación (1:3), en la cual el isómero deseado **4** era el minoritario<sup>7</sup> (esquema 3.4).



Esquema 3.4

Por ese motivo optamos por cambiar de estrategia de nitración<sup>8</sup> y preparamos el trimetilsilil enol éter derivado de **3** por reacción con cloruro de trimetilsililo en presencia de LDA,<sup>9</sup> obteniéndose limpiamente el compuesto **6**. La nitración de **6** con tetranitrometano (TNM) en diclorometano permitió la obtención del nitroderivado **7**, que se aisló en su forma enólica, con excelente rendimiento (Esquema 3.5).



Esquema 3.5

<sup>7</sup> Pardo, R.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 3843-3846.

<sup>8</sup> a) Rathore, R.; Lin, Z.; Kochi, J. K. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 1859-1862. b) Rathore, R.; Lin, Z.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 627-639

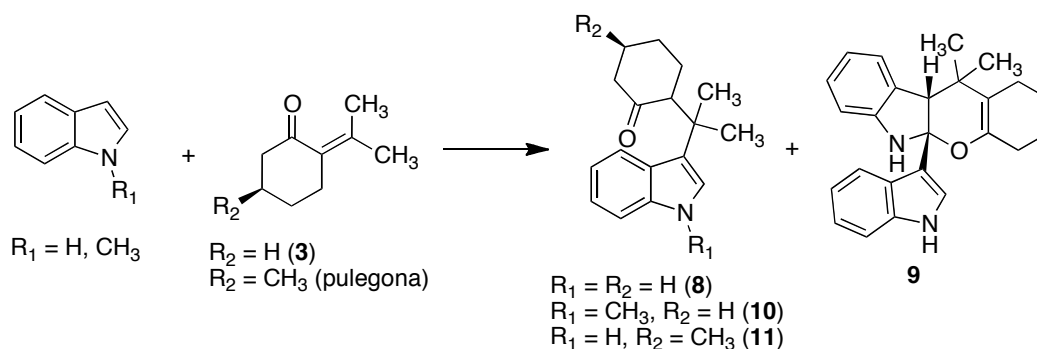
<sup>9</sup> Barner, B. A.; Liu, Y.; Rahman, A. *Tetrahedron*, **1989**, 45, 6101-6112.

### 3.1.2. ADICIONES DE MICHAEL DE INDOLES A 2-ALQUENILIDENCICLOHEXANONAS

Un vez preparados los derivados de isopropilidenciclohexanona, se procedió a ensayar su reacción de Michael con derivados comerciales de indol. Debe destacarse que, aunque existe un número relativamente elevado de referencias bibliográficas al uso de derivados de indol como C-nucleófilos en adiciones de Michael,<sup>10</sup> apenas se ha estudiado la reacción necesaria en nuestro caso, en la que el extremo electrófilo del aceptor de Michael está disustituido.

Comenzamos por investigar las reacciones del indol y 1-metilindol con el compuesto **3**, con los resultados reflejados en el esquema 3.6. En los ensayos realizados con ácidos de Lewis como el tetracloruro de zirconio<sup>10a</sup>, triflato de escandio<sup>10b</sup> o tricloruro de indio<sup>10c</sup> se recuperó el material de partida. Sin embargo, el empleo como catalizador de iodo<sup>10c</sup> (0.1 eq) en etanol absoluto o bien ácido *p*-toluenosulfónico en condiciones de irradiación con ultrasonidos<sup>10d</sup> condujo a los productos de adición de Michael deseados **8** y **10**. Las condiciones óptimas reveladas por estudio anterior (ácido *p*-toluenosulfónico, irradiación con ultrasonido) se aplicaron a la pulegona, proporcionando el compuesto **11** con un 97% de rendimiento, en forma de una mezcla equimolecular de diastereoisómeros, aunque el tiempo de reacción necesario fue superior al que se necesitó en el caso de **3**. En la reacción promovida por yodo que condujo al compuesto **8** se obtuvo, además del producto esperado, un 10 % del compuesto **9**, que proviene de dos moléculas de indol y una del aceptor de Michael.

<sup>10</sup> a) Yadav, J.S.; Abraham, S.; Reddy, B. V. S.; Sabitha, G. *Synthesis*, **2001**, 14, 2165-2169. b) Wang, S.-Y.; Ji, S.-J.; Loh, T.-P.; *Synlett*, **2003**, 15, 2377-2379. c) Ma, S.; Yu, S.; Peng, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1933-1936. d) Ji, S.-J.; Wang, S.-Y. *Ultrason. Sonochem.*, **2005**, 12, 339-343. e) Kumar, V.; Kaur, S.; Kumar, S. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 7001-7005. f) Gu, D.-G.; Ji, S.-J.; Wang, H.-X.; Xu, Q.-Y. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 1212-1223. g) Das, S.; Rahman, M.; Kundu, D.; Majee, A.; Hajra, A. *Can. J. Chem.* **2010**, 88, 150-154.



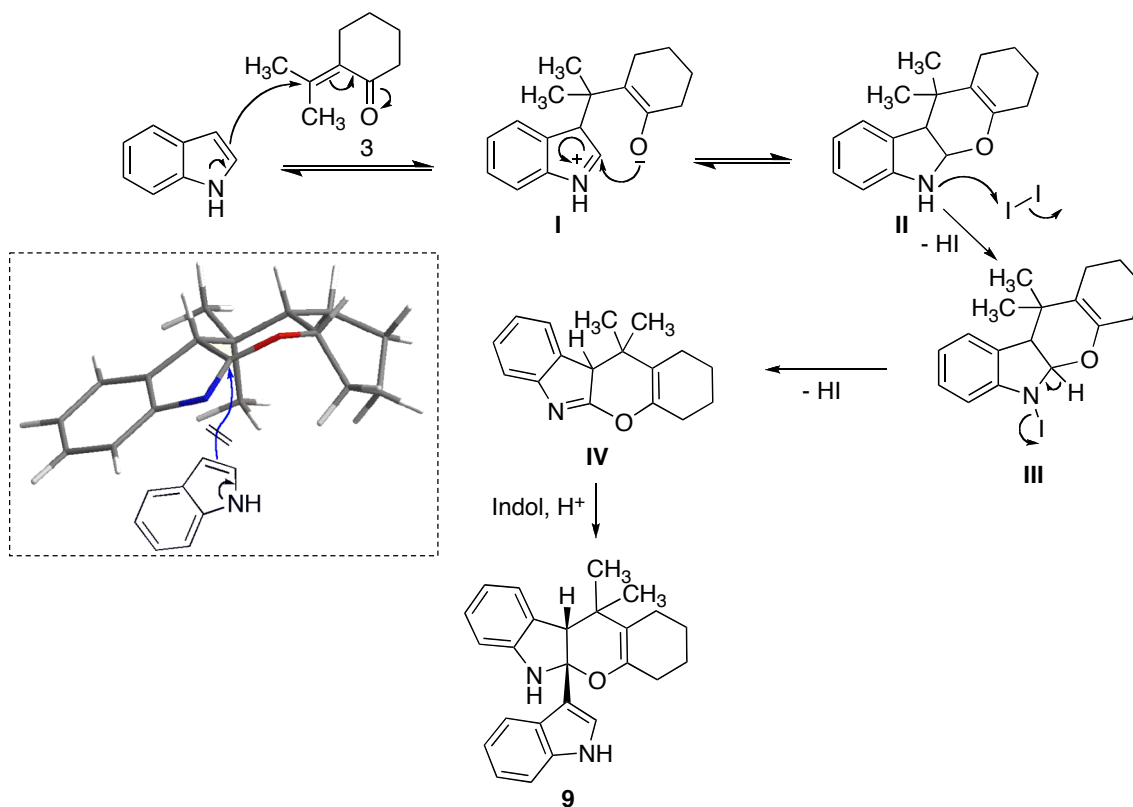
$R_1$	$R_2$	Condiciones	Rto. (%)
H/ $CH_3$	H	$ZrCl_4$ , DCM	-
H/ $CH_3$	H	$Sc(OTf)_3$ , DCM	-
H/ $CH_3$	H	$InCl_3$ , DCM	-
H	H	$I_2$ / EtOH, t.a., 24 h	71 <sup>a</sup>
$CH_3$	H	$I_2$ / EtOH, t.a., 24 h	70
$CH_3$	H	PTSA, EtOH, ))) , 3h	85
H	$CH_3$	PTSA, EtOH, ))) , 24 h	97 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Junto con un 10% de **9**.

<sup>b</sup>Como una mezcla equimolecular de dos diastereoisómeros.

Esquema 3.6

El aislamiento del compuesto **9** se puede explicar a través del ataque intramolecular del átomo de oxígeno del enolato **I**, procedente de la adición de Michael inicial, a la posición 2 del indol, lo que conduce a la formación de un intermedio tetracíclico **II**, no aislable y cuya formación puede considerarse reversible. A continuación, el nitrógeno indólico ataca a una molécula de iodo para dar **III**, que tras una reacción de eliminación genera una imina **IV** sobre la cual se adiciona una nueva molécula de indol, dando lugar al compuesto **9**. Este último ataque tiene lugar desde la cara opuesta al grupo metilo axial, dando lugar a una fusión *cis* entre los anillos de indolina y dihidropirano (esquema 3.7). Este mecanismo explica por qué no se aísla el análogo metilado de **9** cuando la reacción se hace sobre el *N*-metilindol, ya que en este caso no es posible el ataque del nitrógeno al iodo por encontrarse sustituido.



Esquema 3.7

La disposición *cis* de los dos sustituyentes de la fusión de los dos anillos heterocíclicos del compuesto **9** está de acuerdo con un estudio de efectos NOE, que se resume en la figura 3.1.

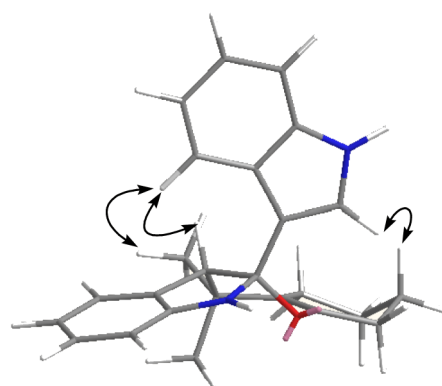
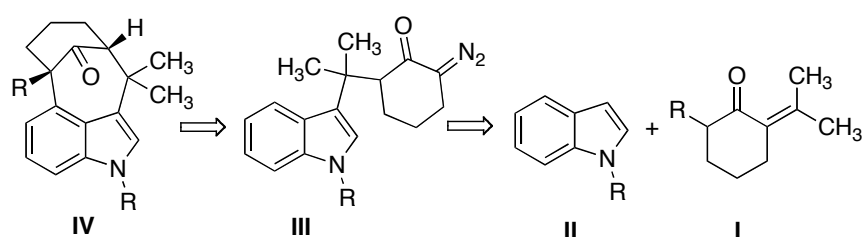


Figura 3.1

Un intento de incrementar el rendimiento del compuesto **9** por adición de un equivalente de yodo, en lugar de emplear cantidades catalíticas, llevó únicamente a la obtención de productos de descomposición.

### 3.1.3.- ESTUDIO DE LA ESTRATEGIA BASADA EN UN ACOPLAMIENTO INTRAMOLECULAR A TRAVÉS DE UN CARBENOIDE DE RODIO INTERMEDIO

La primera de las rutas que nos habíamos planteado para la construcción del esqueleto carbonado de la welwistatina presenta como etapa clave para la formación del sistema tetracíclico **IV** la ciclación intramolecular de un carbenoide de rodio obtenido a partir del diazoderivado **III**. El acceso al compuesto **III** puede realizarse a través de una reacción de Michael entre un derivado de indol y la cetona **I**, seguida de la formación del agrupamiento diazo (esquema 3.8).

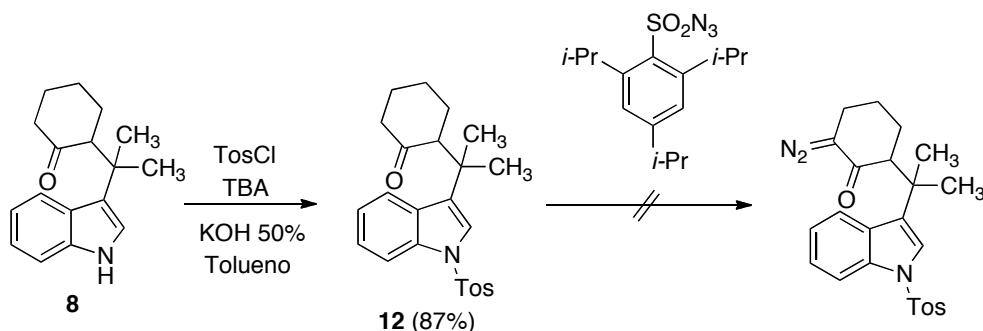


Esquema 3.8

Por tanto, encaminamos nuestros esfuerzos iniciales a la síntesis del diazo derivado **III**. Para favorecer en pasos posteriores que el acoplamiento catalizado por rodio se dirigiera a la posición C-4 del indol y no a la posición C-2, más nucleófila, razonamos que sería necesaria la presencia de un grupo aceptor de electrones en el nitrógeno del indol, que disminuyera el carácter nucleófilo de C-2. Elegimos para ello la introducción de un grupo tosilo, puesto que es un grupo protector habitual en derivados de indol. El tratamiento del compuesto **8** con cloruro de tosilo en presencia de bisulfato de tetrabutilamonio en tolueno condujo a la formación del tosilo derivado **12** con muy buen rendimiento. Sin embargo, su reacción posterior con trisilazida, bromuro de tetra-*n*-butilamonio y éter 18-corona-6 en benceno<sup>11,12</sup> no proporcionó el diazo derivado esperado, recuperándose solamente los compuestos de partida (esquema 3.9).

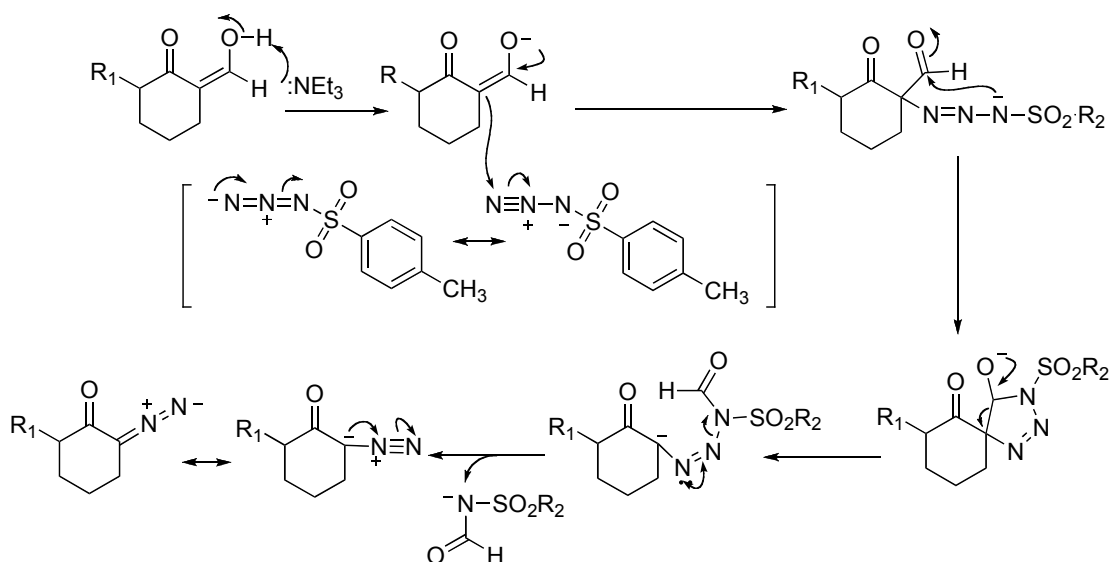
<sup>11</sup> Para la preparación de los derivados de azida, ver: Ruppel, V. J.; Jones, J. E.; Huff, C. A.; Kamble, R. M. Chen, Y.; Zhang, X. P. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 10, 1995-1998.

<sup>12</sup> a) Lombardo, L.; Mander, L. N., *Synth. Commun.*, **1980**, 368-369. b) King, G. R.; Mander, L. N.; Monck, N. J. T.; Morris, J. C. Zhang, H. J. *Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3828-3829.



Esquema 3.9

Por este motivo, aunque significara introducir un paso más en la ruta, nos planteamos la activación de la posición en la que debía introducirse el grupo diazo por introducción de un grupo formilo<sup>13</sup> o trifluoroacetilo.<sup>14</sup> Estos sustituyentes facilitan la formación de diazo derivados a través del mecanismo que se resume en el esquema 3.10.



Esquema 3.10

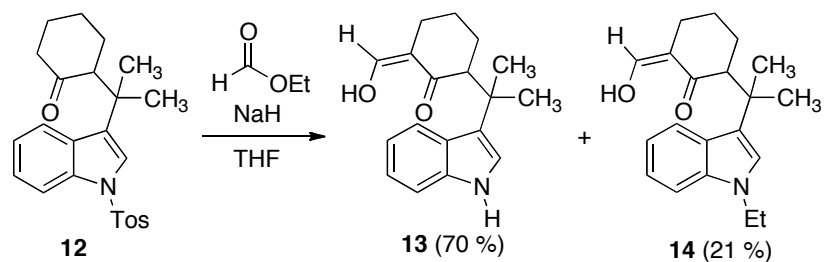
De entre todas las condiciones ensayadas para la introducción del grupo formilo, los mejores rendimientos se obtuvieron cuando se trató el compuesto **12** con formiato de etilo<sup>13,15</sup> e hidruro sódico en THF, aislándose tras la reacción los derivados de indol desprotegidos **13** y **14**, que pudieron ser separados por cromatografía en gel de sílice (esquema 3.11).

<sup>13</sup> Mander, L. McLachlan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2400-2401.

<sup>14</sup> a) Danheiser, R. L.; Miller, R. F.; Brisbois, R. G.; Park, S. Z. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1959-1964. Danheiser, R. L.; Miller, R. F.; Brisbois, R. G. *Org. Synth.* **1996**, 73, 134 (Coll. Vol. 9, p. 197).

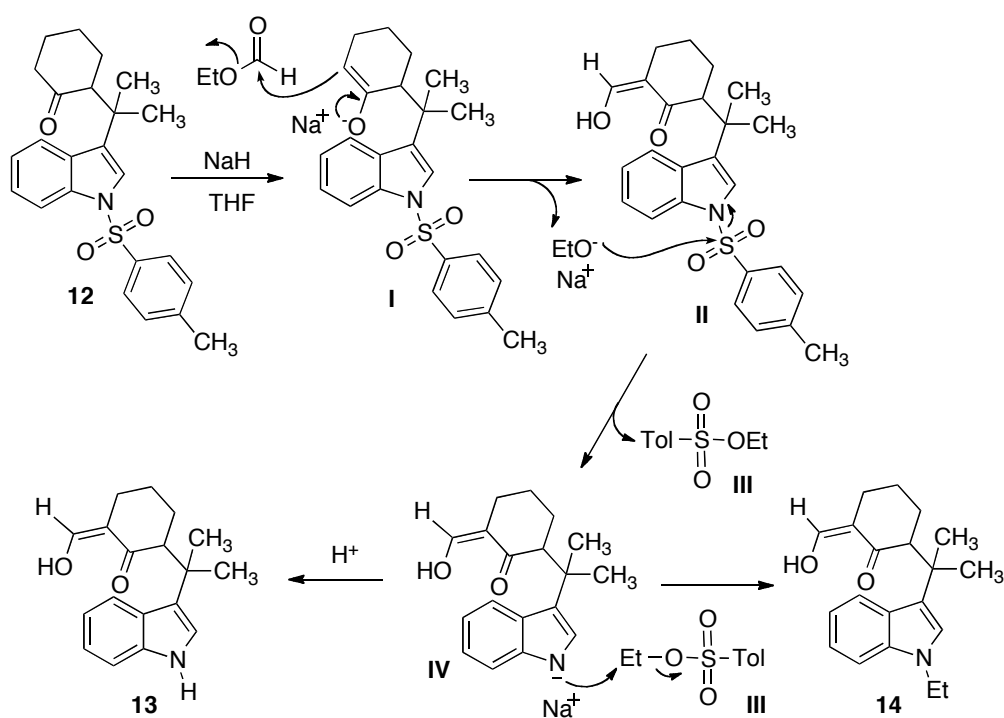
<sup>15</sup> López-Alvarado, P.; García-Granda, S.; Álvarez-Rúa, C.; Avendaño, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1702-1707.





Esquema 3.11

El mecanismo propuesto para la formación de los compuestos **13** y **14** se resume en el esquema 3.12. El ataque nucleófilo del enolato de **12** al formiato de etilo da lugar al intermedio formilado **II** y libera etóxido al medio de reacción; este etóxido desprotege al indol, generando tosilato de etilo **III** y el anión **IV**, el cual puede evolucionar protonándose para dar el el compuesto **13**, o bien dando lugar al derivado alquilado **14** por reacción con el tosil éster **III**.



Esquema 3.12

Los experimentos NOESY confirmaron que el doble enlace del grupo hidroximetileno en el compuesto **13** presenta configuración Z, ya que se observó un efecto NOE entre los protones de la posición 4 de la ciclohexanona y el protón vinílico (figura 3.2).

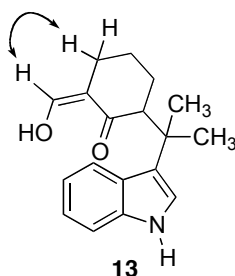
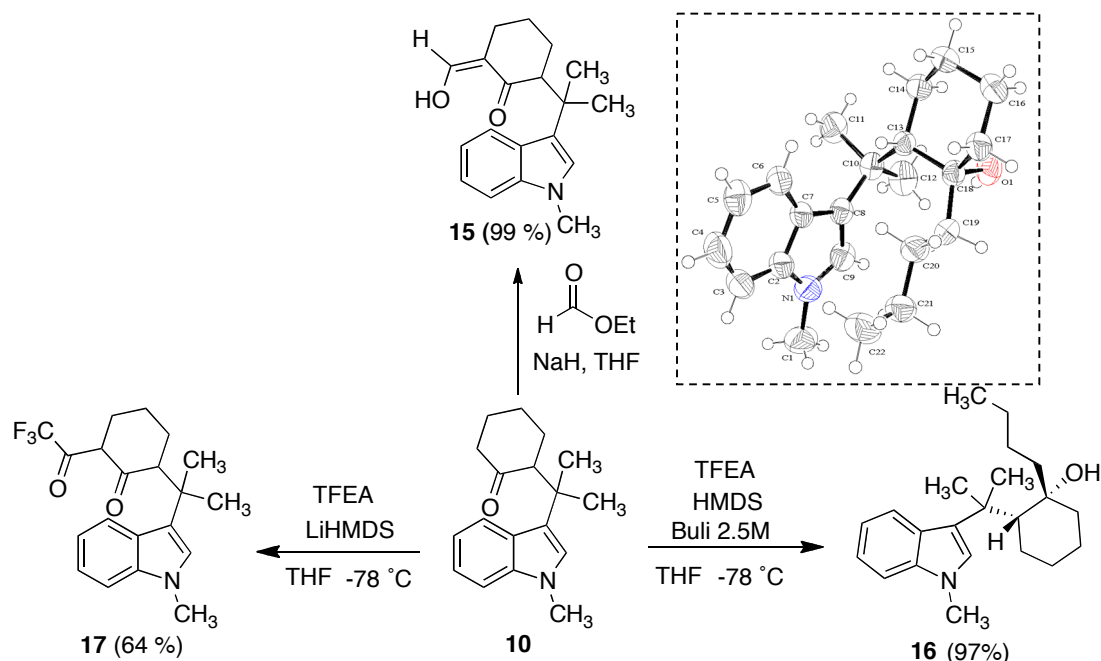


Figura 3.2

Debido a la pérdida del grupo tosilo durante la preparación del derivado formilado, se decidió partir del indol metilado **10**. Empleando las mismas condiciones descritas anteriormente, se obtuvo el formil derivado **15** con rendimiento cuantitativo. Sin embargo, la preparación de un  $\alpha$ -trifluoroacetil derivado originó algunas dificultades inesperadas. Encontramos en la bibliografía<sup>16</sup> un procedimiento que describía buenos rendimientos en la preparación de estos derivados por tratamiento con trifluoroacetato de trifluoroetilo (TFEA). El protocolo descrito consistía en la adición del compuesto carbonílico **10** sobre una mezcla de hexametildisilazano y butillitio, que generase *in situ* hexametildisilazida de litio. Sin embargo, cuando se adicionó **10** sobre la solución en la que se habían mezclado previamente el hexametildisilazano y el butillitio en hexano, y finalmente se adicionó TFEA, se obtuvo el compuesto **16** como único producto de reacción, con rendimiento cuantitativo y de forma totalmente diastereoselectiva. La configuración relativa *trans* del compuesto **16** no se pudo establecer inequívocamente mediante experimentos NOE requiriendo un estudio de difracción de rayos X. Esta configuración es la que cabe esperar, debido al impedimento que genera el grupo indolilpropilo en una de las caras del grupo carbonilo. Este resultado indicó la presencia de butillitio libre en el momento de la adición del compuesto **10** al medio de reacción y, por tanto, que las condiciones bibliográficas no habían dado lugar a la formación de la hexametildisilazida. Al repetir el experimento empleando hexametildisilazida de litio

<sup>16</sup> a) Danheiser, R. L.; Miller, R. F.; Brisbois, R. G.; Park, S. Z. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1959-1964. b) Danheiser, R. L.; Miller, R. F.; Brisbois, R. G. *Org. Synth. Coll. Vol.* **1998**, *9*, 197. c) Hazen, G. G.; Bollinger, F. W.; Roberts, F. E.; Russ, W. K.; Seman, J. J.; Staskiewicz, S. *Org. Syn. Coll.* **1998**, *9*, 400.

comercial, en lugar de sintetizarla *in situ*, se obtuvo el compuesto esperado **17** con un rendimiento del 64 % (esquema 3.13).

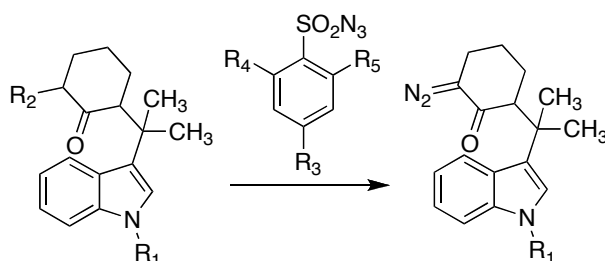


Esquema 3.13

El siguiente paso consistió en la sustitución del grupo  $\alpha$ -formilo o  $\alpha$ -trifluoroacetilo por el agrupamiento diazo necesario para la reacción de acoplamiento con rodio. Se ensayaron para ello diversas azidas en presencia de trietilamina, como se muestra en el esquema 3.14, siendo la tosilazida la que condujo a mejores rendimientos, tanto en los compuestos sustituidos como sin sustituir en el nitrógeno indólico.

Debido a la baja estabilidad de los diazo derivados en las columnas de gel de sílice, intentamos, en un principio, realizar la reacción de acoplamiento sobre los crudos de reacción ya que, a excepción de la *N*-formiltosilsulfonamida procedente de la reacción de formación del diazo derivado (ver el esquema 3.10), sólo se observaron los compuestos deseados **18** o **19**. Así, procedimos al tratamiento del crudo procedente de la formación de **19** con trifluoroacetato de rodio en diclorometano en presencia de montmorillonita K10, una arcilla ligeramente ácida,<sup>17</sup> y observamos que cinco minutos

<sup>17</sup> Respecto al uso de la montmorillonita K10 como aditivo en inserciones de carbenoides de rodio, ver: Wood, J. L.; Holubec, A. A.; Stoltz, B. M.; Weiss, M. M.; Dixon, J. A.; Doan, B. D.;

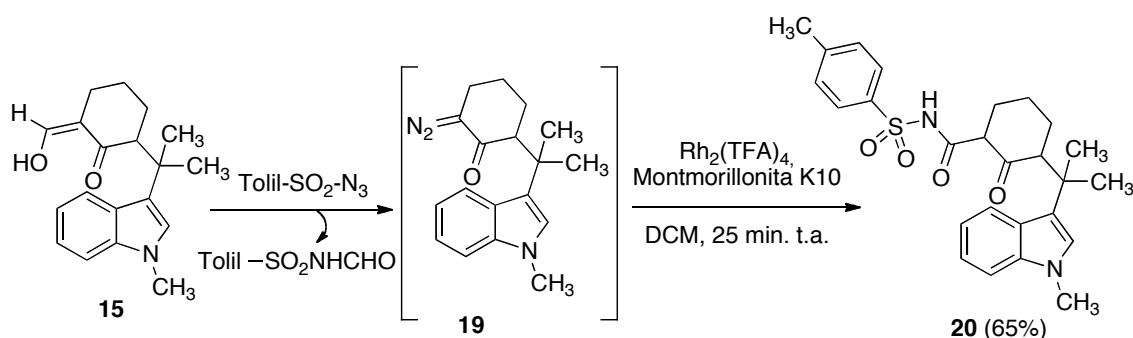


Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Producto	Rto (%) <sup>a</sup>
<b>13</b>	H	CHO	CH <sub>3</sub>	H	H	<b>18</b>	79
<b>15</b>	CH <sub>3</sub>	CHO	CH <sub>3</sub>	H	H	<b>19</b>	73
<b>15</b>	CH <sub>3</sub>	CHO	NO <sub>2</sub>	H	H	<b>19</b>	45
<b>15</b>	CH <sub>3</sub>	CHO	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	<b>19</b>	41
<b>17</b>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub> CO	CH <sub>3</sub>	H	H	<b>19</b>	55

<sup>a</sup>Medido por <sup>1</sup>H-RMN en los crudos de reacción

Esquema 3.14

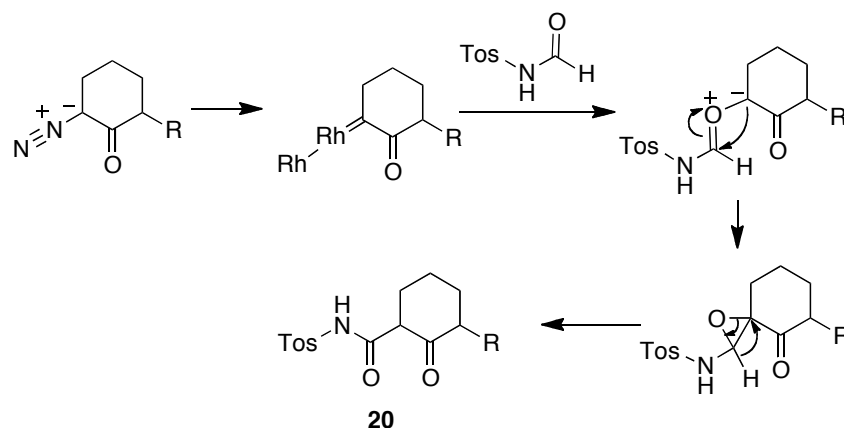
después de finalizar el desprendimiento de nitrógeno, el compuesto de partida había desaparecido por completo. Sin embargo, el producto que se obtuvo en esta reacción fue **20**, procedente de la reacción entre la diazoacetona y la *N*-formil-*p*-tolilsulfonamida existente en el medio de reacción (esquema 3.15).



Esquema 3.15

La transformación de **15** en **20**, aunque inadecuada para nuestros propósitos, puede ser de interés para la preparación de β-cetoamidas, incluyendo sus *N*-sulfonil derivados de gran interés farmacológico potencial, y carece de antecedentes. Puede proponerse que la formación de **20** transcurre a través de la reacción del carbenoide de rodio generado en el

medio de reacción con el oxígeno de la *N*-formil-*p*-tolilsulfonamida,<sup>18</sup> seguida de ciclación a un epóxido espiránico y la isomerización de éste al producto final (esquema 3.16).



Esquema 3.16

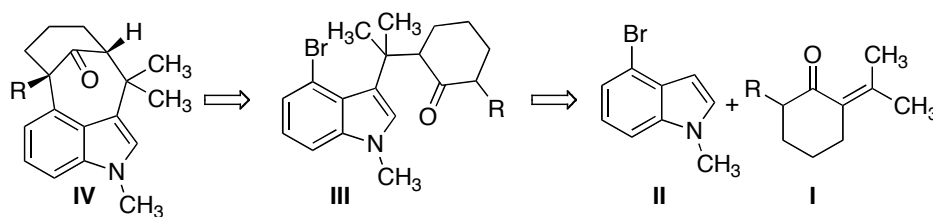
Tras estudiar esta reacción secundaria ensayamos el tratamiento de la diazocetona **19** purificada con trifluoroacetato de rodio, pero desafortunadamente obtuvimos una mezcla compleja de productos en la que no pudimos identificar el producto de ciclación deseado, lo que nos indujo a abandonar la aproximación al esqueleto de las welwistatinas basada en la inserción intramolecular de carbenoides de rodio.

<sup>18</sup> Precedente de esta reacción, aunque intramolecular: Padwa, A.; Price, A. T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 556-565.

### 3.1.4.- INTENTOS DE ACOPLAMIENTO INTRA- E INTERMOLECULAR CATALIZADO POR PALADIO

Debido a las dificultades encontradas para llevar a cabo la ciclación hacia la posición C-4 del indol mediante un acoplamiento catalizado por rodio, y para aprovechar los excelentes resultados que habíamos obtenido en la síntesis de los aductos de Michael, pensamos en la posibilidad de practicar la ciclación deseada a través de un acoplamiento intramolecular catalizado por paladio.

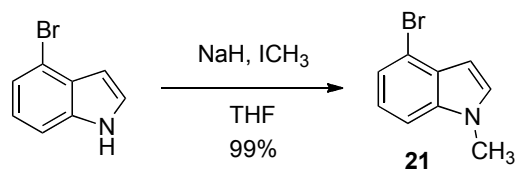
Para ello, planteamos una modificación en la ruta planificada inicialmente, consistente en llevar a cabo la adición de Michael entre el 4-bromometilindol (**II**) y el derivado de isopropilidenclohexanona (**I**) que habíamos sintetizado previamente. Esto nos conduciría a la formación de un intermedio carbonílico **III** que, tras una ciclación intramolecular catalizada por paladio, permitiría conseguir el esqueleto carbonado de la welwistatina (**IV**), como se resume en el esquema 3.17.



Esquema 3.17

La preparación del *N*-metil-4-bromoindol (**21**) no planteó problemas especiales y se llevó a cabo, con rendimiento cuantitativo, por reacción de 4-bromoindol comercial con yoduro de metilo en THF anhidro, empleando hidruro sódico como base<sup>19</sup> (esquema 3.18).

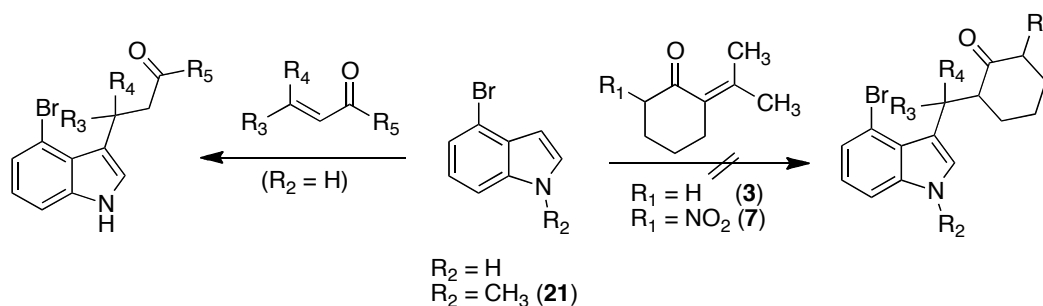
<sup>19</sup> a) Stadlwieser, J. F.; Dambaur, M. E. *Helvetica Chimica Acta*, **2006**, 89, 936-946. b) Egris, R.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 10930–10939.



Esquema 3.18

A continuación, se pasaron a ensayar las condiciones de adición de Michael que habíamos puesto a punto anteriormente entre los 4-bromoindoles y los derivados de isopropilidenciclohexanona **3** y **7**. Sin embargo, en esta ocasión no logramos en ninguno de los casos la reacción deseada, recuperándose los materiales de partida.

Nos planteamos que el gran tamaño del átomo de bromo de la posición 4 del indol podría generar un impedimento estérico que dificultase la aproximación de moléculas voluminosas a la posición C-3 del indol. Decidimos comprobar si, efectivamente, éste era el problema y repetimos la reacción con varias cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas sencillas, observándose que la reacción tuvo lugar sólo cuando los sustituyentes  $R_3$  y  $R_4$  del extremo del sistema conjugado fueron hidrógenos y  $R_5$  era un metilo, es decir, sólo fue posible lograr que reaccionara el electrófilo más sencillo de los ensayados (esquema 3.19).

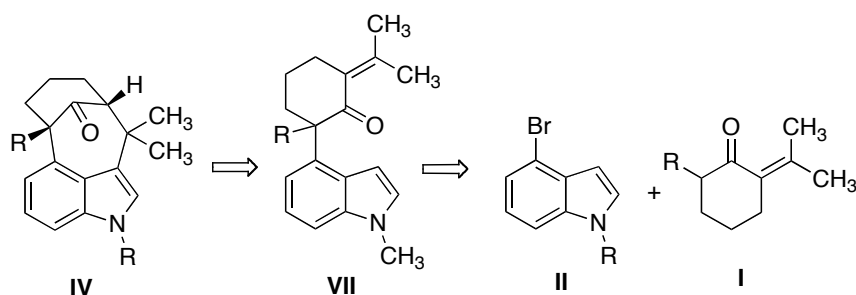


$R_3$	$R_4$	$R_5$	Producto	Rto., %
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	-
CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	-	-
H	H	CH <sub>3</sub>	<b>22</b>	63

Esquema 3.19

Ante la imposibilidad de llevar a la práctica una estrategia basada en la formación inicial del enlace C<sub>3</sub>-C<sub>16</sub> de la welwistatina iniciada mediante una adición de Michael que hubiera ido

seguida de una ciclación intramolecular en la posición 4, decidimos invertir el orden de los pasos, es decir, crear primero el enlace C<sub>4</sub>-C<sub>11</sub> a través de un acoplamiento intermolecular catalizado por paladio,<sup>20</sup> y confiar en que el carácter intramolecular de la reacción favoreciera la adición de Michael final (esquema 3.20). Debe recordarse que la ruta de Simpkins tiene también una adición de Michael intramolecular como etapa clave.<sup>21</sup>



Esquema 3.20

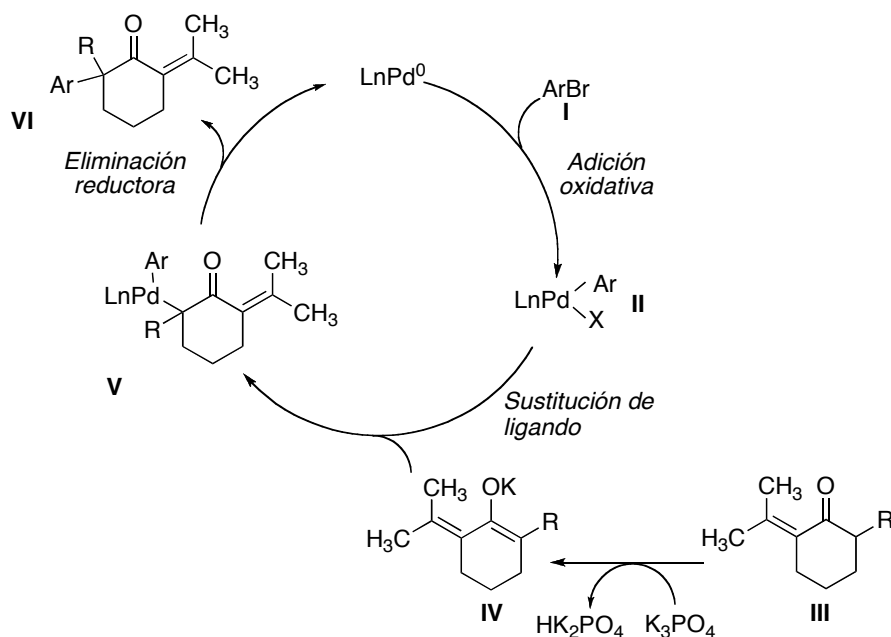
El mecanismo<sup>22</sup> a través del cual tendría lugar la reacción de acoplamiento catalizada por paladio entre los derivados de indol y ciclohexanona se encuentra reflejado en el esquema 3.21. El Pd<sup>0</sup> se acoplaría con el derivado de indol halogenado mediante una adición oxidativa formando un intermedio II, cuya reacción con el enolato IV proporciona un intermedio V que evolucionaría rápidamente, mediante una eliminación reductora, hacia la obtención del compuesto VI y la recuperación del Pd<sup>0</sup>. Este acoplamiento estaría favorecido por la presencia del grupo nitro presente en una de las ciclohexanonas que habíamos preparado previamente (compuesto 7), ya que al presentar un aceptor de electrones en posición  $\alpha$ , sería más fácil la formación de la especie IV que se introduce en el ciclo catalítico de la reacción.

<sup>20</sup> Ejemplos de aplicaciones sintéticas de la  $\alpha$ -arilación de cetonas catalizada por paladio: a) Fox, J. M.; Huang, X.; Chieffi, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1360-1370. b) Hideaki, M.; Mitsutaka, N.; Hiroshi, N. *Tetrahedron* **2004**, 60, 11783-11803. c) Giorgi, G.; Maiti, S.; López-Alvarado, P.; Menéndez, J. C. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 2722-2730.

<sup>21</sup> Baudoux, J.; Blake, A. J.; Simpkins, N. S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4087.

<sup>22</sup> Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 234.



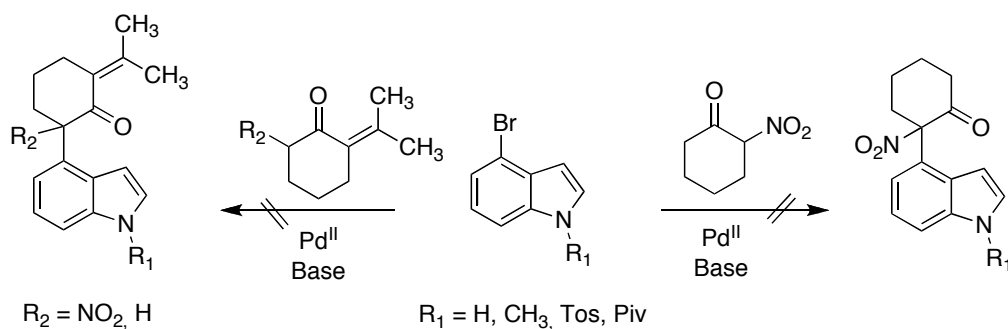


Esquema 3.21

Nuestros primeros intentos se encaminaron a acoplar la 2-nitrociclohexanona con el 4-bromoindol según las condiciones descritas por Simpkins<sup>21</sup> para la ciclohexanona, a 100 °C durante 72 h (esquema 3.22). Sin embargo, en nuestro caso, al cabo de este tiempo de reacción se recuperaron los compuestos de partida. Cuando se forzaron las condiciones mediante la irradiación con microondas se recuperó 4-bromoindol junto con trazas de *N*-metilindol, procedente de su deshalogenación, y ácido 6-nitrohexanoico, que provenía de la apertura de la 2-nitrociclohexanona por aniones hidróxido generados en la desprotonación de trazas de agua presentes en el medio básico de reacción por el anión fosfato.

Según el mecanismo propuesto (ver el esquema 3.21), la presencia de indol deshalogenado indicaba que el acoplamiento con el paladio se estaba efectuando, al menos en parte, pero la reacción no evolucionaba hacia el proceso de acoplamiento. No dudamos en principio de la formación del enolato en la cetona **7**, debido a la gran acidez de la posición  $\alpha$  respecto al carbonilo a causa de la presencia del grupo nitro, pese a lo cual hicimos algunos ensayos consistentes en aumentar la cantidad de base, hasta llegar a 10 equivalentes, y sustituir la base empleada por otras ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ), pero todos estos intentos fueron infructuosos. Al confirmar que no era éste el problema, decidimos aumentar el número de equivalentes de paladio, hasta llegar a cantidades equimoleculares, de nuevo con resultados negativos. También se cambió el ligando ((2-bifenil)diclohexilfosfina, *O*-tolilfosfina), el disolvente

(THF, tolueno, THF desoxigenado, tolueno desoxigenado) e incluso se intentó el acoplamiento con otros derivados indólicos como el 4-bromoindol, 4-bromo-*N*-tosilindol<sup>23</sup> y 4-bromo-*N*-pivaloilindol.<sup>24</sup> Por último, se sustituyó el sustrato por cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas más sencillas (2-isopropilidenciclohexanona, 2-isopropiliden-6-nitrociclohexanona), pero en todos los casos se recuperaron los materiales de partida junto con los derivados de indol deshalogenados. A la vista de estos resultados, decidimos abandonar esta estrategia.



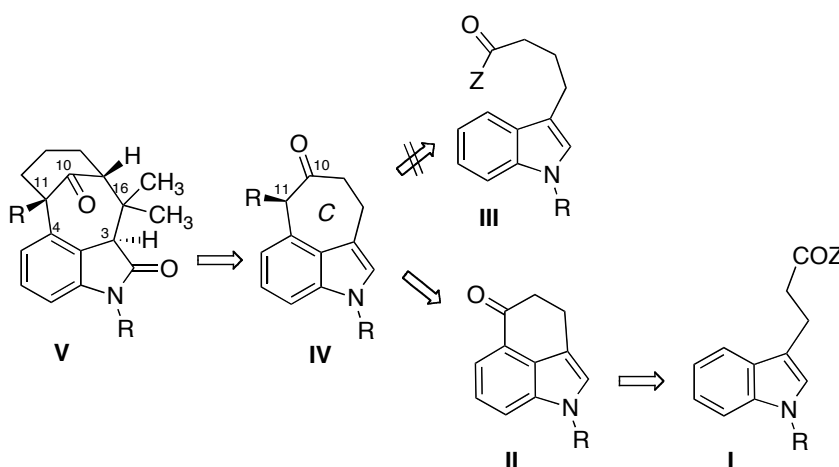
Esquema 3.22

<sup>23</sup> Harrington, P. J.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2657-2662.

<sup>24</sup> Cornella, J.; Lu, P.; Larrosa, I. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 5506-5509.

### 3.2. OBTENCIÓN DEL ESQUELETO CARBONADO DE LA WELWISTATINA A TRAVÉS DE UN PROCESO DOMINÓ MICHAEL/ALDOL/N-DESPROTECCIÓN.

Como hemos comentado en los objetivos de este trabajo, otra posible aproximación es aquella en la que se forma el enlace C<sub>4</sub>-C<sub>11</sub> mediante una acilación de Friedel-Crafts sobre la posición 4 del indol. El compuesto de partida de esta ruta no puede ser el ácido 3-(3'-indolil)butírico **III** ya que, aunque permite la obtención del anillo heptagonal C en un solo paso, proporcionaría un grupo carbonilo en la posición 11 del sistema, en lugar de 10, que es donde se necesita. Por este motivo, pensamos en partir de un análogo de seis eslabones del compuesto **IV** que pudiéramos expandir posteriormente de forma que el grupo carbonilo quedara fijado en la posición correcta del compuesto final, con tal de que se consiguiera una expansión regioselectiva (esquema 3.23). Idealmente, esta reacción de expansión debería llevarse a cabo de manera que, además, nos permitiera la introducción de grupos funcionales en posición 11. Como ya se ha indicado, la funcionalización de esta posición es muy importante para la llevar a cabo estudios de relación estructura-actividad.



Esquema 3.23

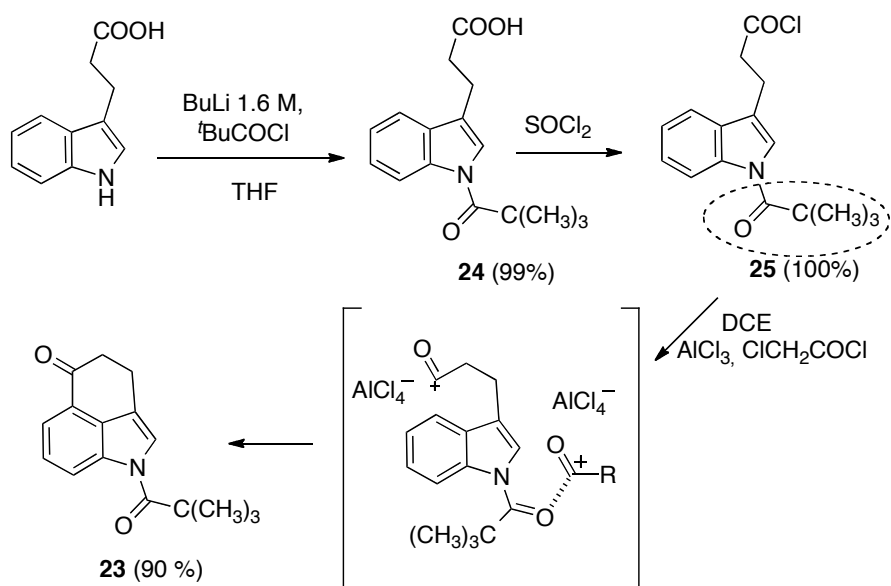
### 3.2.1.- PREPARACIÓN DEL MATERIAL DE PARTIDA: CETONA DE KORNFELD

Para la preparación del fragmento tricíclico **IV**, elegimos como compuesto de partida la cetona de Kornfeld (compuesto **23**), que se puede obtener con facilidad en dos pasos, con excelente rendimiento global, a partir del ácido 3-(3'-indolil)propiónico comercial. La síntesis comienza con la protección del nitrógeno de la posición 1' con un grupo pivaloilo. Este grupo es esencial para dirigir la regioselectividad de la posterior ciclación intramolecular de Friedel-Crafts hacia la posición C-4 del indol, que es menos nucleófila pero también menos impedida.

El compuesto **23** se ha preparado según las condiciones indicadas en la bibliografía,<sup>25,26</sup> por tratamiento del ácido 3-(3'-indolil)propiónico con dos equivalentes de butillitio y cloruro de 2,2-dimetilpropionilo, en condiciones rigurosamente anhidras, obteniéndose el derivado *N*-sustituido con un excelente rendimiento. El tratamiento del pivaloilindol **24** con cloruro de tionilo condujo al cloruro de 3-(1'-pivaloil-3'-indolil)propionilo (**25**) con rendimiento cuantitativo. Tras comprobar mediante espectroscopia de infrarrojo la presencia del cloruro de acilo (absorción a 1799 cm<sup>-1</sup>), el compuesto **25** se cicló con buen rendimiento (90%) en presencia de cloruro de cloroacetilo y tricloruro de aluminio para dar **23** (esquema 3.24). El papel del cloruro de acilo adicionado es la formación de un catión acilio, que se coordina con el grupo pivaloilo y aumenta su efecto aceptor electrónico y su volumen.

<sup>25</sup> a) Teranishi, K.; Hayashi, S.; Nakatsuka, S.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *44*, 8173. b) Teranishi, K.; Hayashi, S.; Nakatsuka, S.; Goto, T. *Synthesis*, **1995**, 506-508; c) Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Ineze, M.; Szentirmay, E.; Gács-Baitz, E.; Szántay, C. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5993-6000.

<sup>26</sup> Síntesis alternativa de la cetona de Kornfeld y su derivado *N*-despivaloilado (cetona de Uhle): Padwa, A.; Bur, S. K.; Zhang, H. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6833.

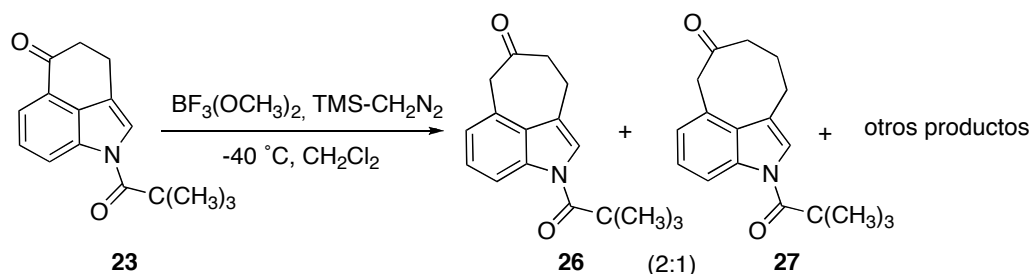


Esquema 3.24

### 3.2.2- OBTENCIÓN DE DERIVADOS EXPANDIDOS Y FUNCIONALIZADOS EN LA POSICIÓN 11 DE LA CETONA DE KORNFELD

#### 3.2.2.1- Expansión de **23** con trimetilsilidiazometano

Una vez preparada la cetona tricíclica **23**, necesitábamos abordar su expansión a un sistema de ciclohepta[*cd*]indol. Este tipo de expansión ya había sido descrita por Osborne empleando trimetilsilidiazometano y trifluoruro de boro,<sup>27</sup> por lo que decidimos empezar ensayando estas condiciones para la preparación del compuesto **IV**. El problema que planteaba la reacción de expansión publicada es que no se encuentra lo suficientemente detallada como para reproducir las condiciones experimentales, por lo que aplicamos condiciones descritas en la bibliografía para la expansión de otras cetonas cíclicas que empleaban estos mismos reactivos.<sup>28</sup> En un principio, obtuvimos una mezcla compleja de productos de expansión entre los que pudieron identificarse, entre otros, el compuesto esperado **26** y el de doble expansión **27**, en relación 8:2 (esquema 3.25). La reacción resultó poco reproducible y observamos grandes variaciones en el rendimiento de estos productos en función de pequeñas modificaciones de las condiciones experimentales (temperatura, relación molar entre los reactivos, velocidad de adición, etc).



Esquema 3.25

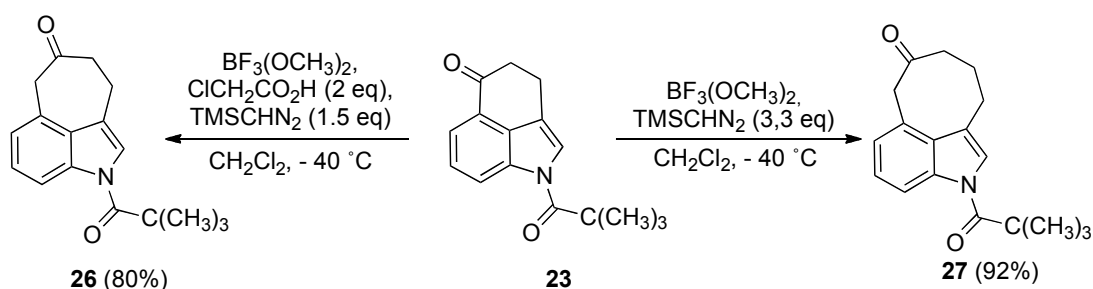
En estos ensayos iniciales, la cetona **23** se había empleado purificada por cromatografía en columna de gel de sílice, pero posteriormente se observó que los mejores rendimientos de **26** se obtenían llevando a cabo la reacción de expansión a partir del crudo de la reacción de la ciclación de Friedel-Crafts, que contenía el compuesto **23** y cantidades variables de ácido cloroacético procedente de la hidrólisis del cloruro de cloroacetilo empleado como aditivo.

<sup>27</sup> Horwell, D. C.; McKierman, M. J.; Osborne, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8729.

<sup>28</sup> Hashimoto, N., Aoyama, T., Shioiri, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1982**, 30, 119-124.

Experimentos posteriores con adición de cantidades controladas de ácido cloroacético demostraron que la cantidad óptima de este reactivo era de 2 equivalentes, junto con 1,5 equivalentes de trimetilsilildiazometano en presencia de trifluoruro de boro. De esta forma se logró aislar **26** como único producto, con un 80% de rendimiento. Supusimos que la presencia de este ácido puede evitar la segunda reacción de expansión por disminuir la electrofilia del carbonilo que se va a expandir por competir con él en la coordinación con el trifluoruro de boro.

Por otro lado, también se consideró interesante el desarrollo de unas condiciones que condujeran a **27** como único producto de reacción, ya que este compuesto puede servir de precursor para la síntesis de homóanálogos de las welwistatinas. Tras varios ensayos, encontramos unas condiciones que proporcionaban un 92% de **27**, consistentes en el tratamiento de **23** purificado con exceso de trimetilsilildiazometano (3.3 equivalentes) y trifluoruro de boro (esquema 3.26).



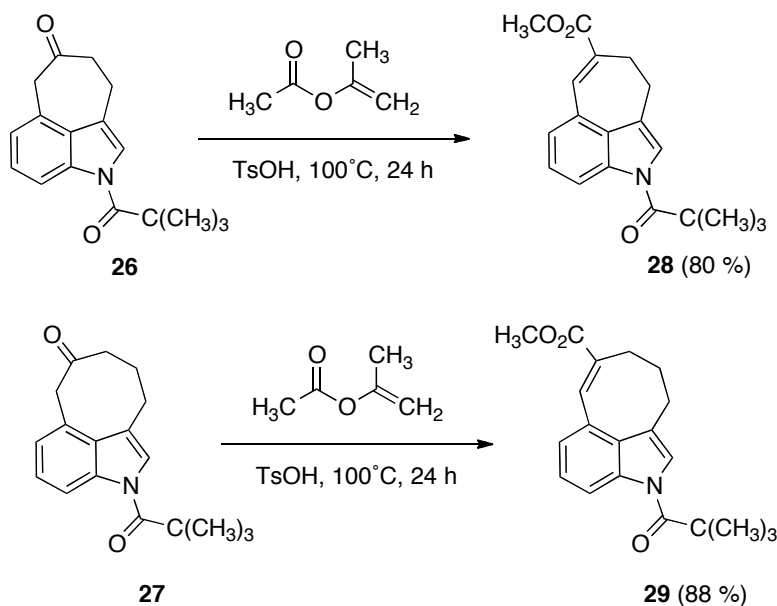
Esquema 3.26

### 3.2.2.2.- Estudios sobre la activación de la posición bencílica de **26** y **27**

El siguiente objetivo era la introducción de un grupo aceptor electrónico en la posición bencílica del compuesto **26** para activarla con vistas a la formación posterior del anillo *D*. Para este fin se eligió en principio el grupo nitro, por tratarse de una función con carácter aceptor electrónico y además nitrogenada, como en los productos naturales.

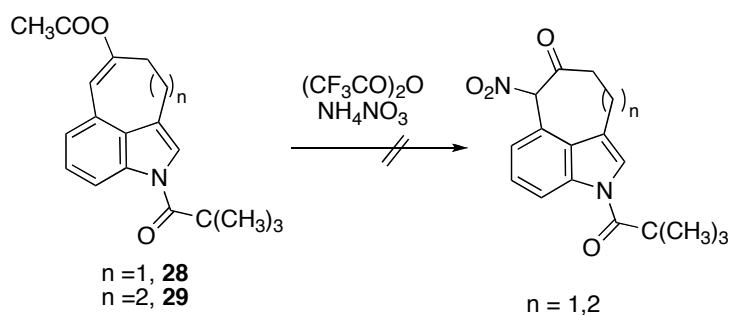
Para la reacción de nitración, nos basamos en los estudios realizados previamente sobre ciclohexanonas (apartado 3.1.1), consistentes en la preparación de un acetato de enol por reacción con acetato de isoproprenilo en medio ácido. La aplicación de estas condiciones a

los compuestos **26** y **27** condujo a los compuestos **28** y **29**, con buen rendimiento (esquema 3.27).



Esquema 3.27

En nuestros estudios previos, la nitración del acetato de enol de la cicloheptanona se había llevado a cabo con buen rendimiento y pureza en varias condiciones. Las condiciones más drásticas en las que se trataba el acetato de enol con  $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$  se descartaron ya que podrían descomponer nuestro sistema indólico, muy sensible a los medios ácidos. Se eligió el tratamiento con nitrato de trifluoroacetilo, generado a partir de la mezcla anhídrido trifluoroacético/nitrato amónico.<sup>29</sup> Sin embargo, todos los intentos de nitración ensayados sobre estos acetatos fracasaron, observándose en los crudos de reacción complejas mezclas de productos (esquema 3.28).



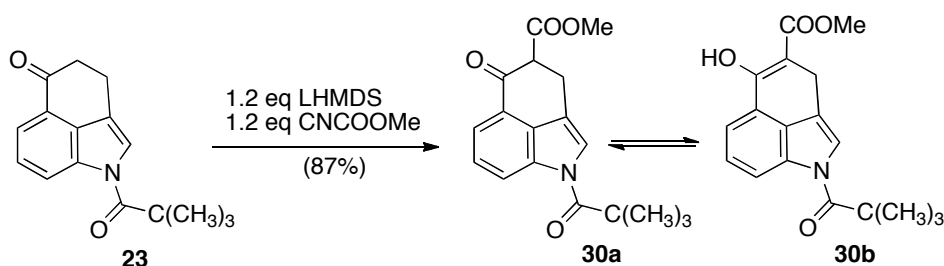
Esquema 3.28

<sup>29</sup> Dampawan, P.; Zajac, W. W. *Synthesis* **1983**, 545.



El mal resultado obtenido con esta reacción puede achacarse al carácter ácido de las condiciones de reacción, que pueden descomponer el anillo indólico. Por este motivo, se realizó un intento de nitración de **28** con la mezcla anhídrido trifluoroacético/nitrato amónico en presencia de trietilamina, pero en estas condiciones se obtuvo el material de partida sin reaccionar. A la vista de estos resultados, se hizo un intento de llevar a cabo la nitración en condiciones básicas, procediéndose a tratar el enolato de potasio de la cetona de partida con nitrato de pentilo,<sup>30</sup> pero se obtuvieron mezclas complejas.

Los problemas encontrados para la introducción del grupo nitro como activante de la posición 11, nos llevaron a ensayar la introducción de otros agrupamientos aceptores de electrones como el carboxilato de metilo o etilo, ya que el grupo éster puede, en principio, transformarse en una función nitrogenada a través de las reacciones de Curtius o Schmidt.<sup>31</sup> Una reacción descrita en la bibliografía<sup>32</sup> para la preparación de  $\beta$ -cetoésteres del grupo carboxilato implica el tratamiento de aniones enolato con el reactivo de Mander (cianoformiato de metilo). Decidimos ensayar en un principio estas condiciones sobre un modelo, debido a que la escasa estabilidad en gel de sílice de **26** había conducido a la pérdida de la mayor parte del compuesto disponible durante su purificación. Para ello se eligió la cetona **23**, encontrándose que las condiciones indicadas en el esquema 3.29 conducen a un 87% de rendimiento del compuesto **30**, obtenido en su mayor parte en su forma enol por la estabilidad que le confiere a este tautómero la conjugación del doble enlace con el anillo aromático.



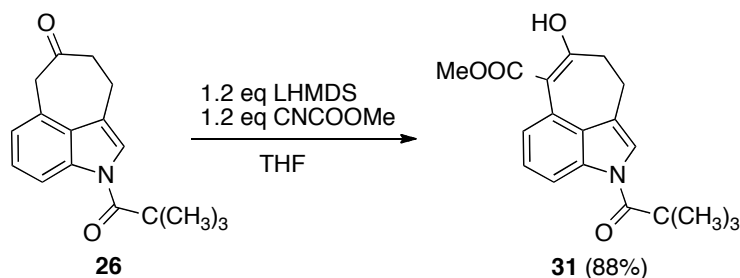
Esquema 3.29

<sup>30</sup> Elfehail, F. E.; Zajac, W. W. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5151.

<sup>31</sup> Ejemplo de la introducción de una función nitrogenada en una posición cabeza de puente por este método: Rajendran, V.; Rong, S. B.; Saxena, A.; Doctor, B. P.; Kozikowski, A. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5359.

<sup>32</sup> Pi, S.; Harwing, C. W.; Barnerjee, S.; Brown, D. L.; Fallis, A. G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *39*, 6139.

El estudio anterior, aunque útil para establecer condiciones adecuadas para la reacción, no proporcionó información acerca de su regioselectividad, ya que en el sustrato modelo sólo existe una posición enolizable. Afortunadamente, la aplicación de las mismas condiciones a nuestro sistema tricíclico **26** fue totalmente regioselectiva y proporcionó exclusivamente el producto de reacción en posición bencílica esperado (compuesto **31**), aislado en su forma enólica, con un rendimiento del 88 % (esquema 3.30).

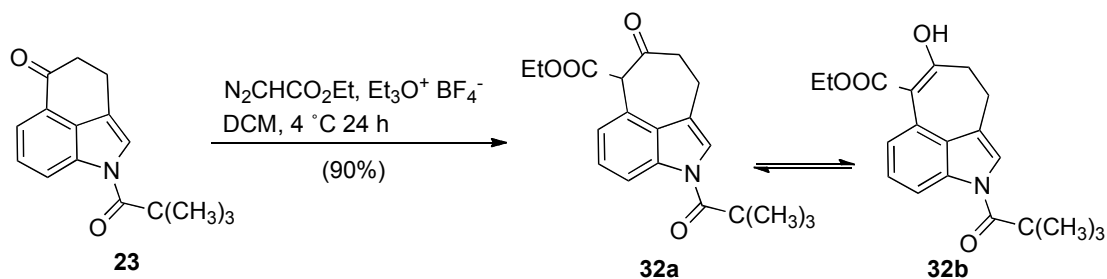


Esquema 3.30

### 3.2.2.3- Expansión y funcionalización de **23** con diazoacetato de etilo

En un intento de lograr en un solo paso la homologación del anillo de ciclohexano de la cetona de Kornfeld y la introducción del grupo aceptor electrónico, se procedió a tratar la cetona **23** con diazoacetato de etilo en presencia de distintos ácidos de Lewis. Los primeros ensayados fueron el  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  y el  $\text{SbCl}_5$ ,<sup>33</sup> pero se obtuvieron unos rendimientos muy pobres del producto deseado **32** (10% y 23%, respectivamente), junto con compuesto de partida sin reaccionar. Sin embargo, el tratamiento de **23** con diazoacetato de etilo en presencia de tetrafluoroborato de trietiloxonio (sal de Meerwein),<sup>33</sup> dio lugar al derivado expandido de forma regioselectiva y con un rendimiento del 91% (esquema 3.31). En este caso, se detectaron ambos tautómeros y el enol resultó ser de nuevo mayoritario (relación oxo/enol 1:2,5).

<sup>33</sup> Mock, W. L.; Hartman, M. E. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 459-465.



Esquema 3.31

Es interesante destacar que el aislamiento de esta reacción requiere el tratamiento de la mezcla final con solución saturada de bicarbonato sódico al menos durante 4 horas a temperatura ambiente. Tiempos menores han dado lugar a la observación de pequeñas cantidades de los compuestos **33** y **34** (figura 3.3), que provienen de la reacción de las dos posibles especies enólicas derivadas de **32a** con el exceso de diazoacetato de etilo. En las condiciones optimizadas, es de suponer que los compuestos **33** y **34** no se aíslan porque se hidrolizan a **32** durante el tratamiento con base acuosa.

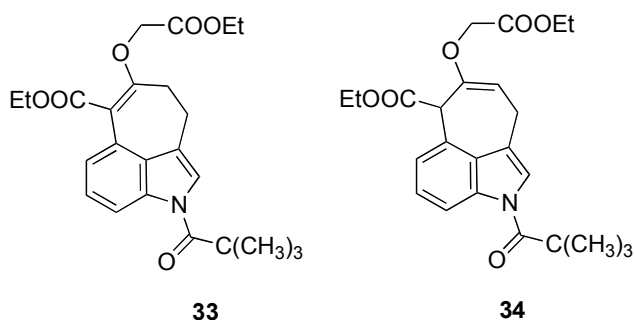
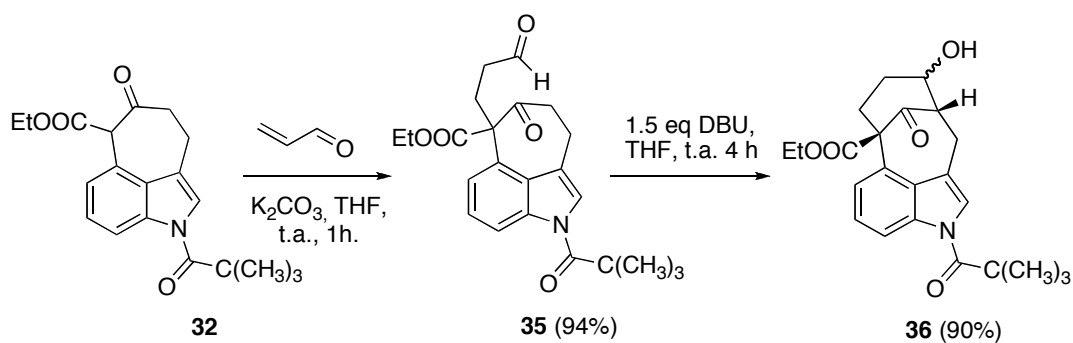


Figura 3.3

### 3.2.3- CONSTRUCCIÓN DEL ANILLO D

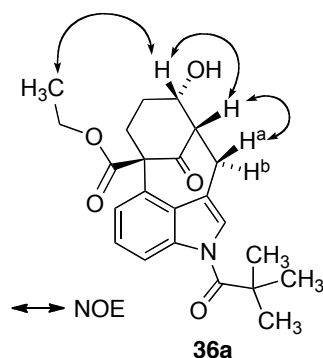
La etapa inicial de la formación del anillo *D* se planteó a través de una reacción inicial de Michael con acroleína en presencia de una base. La elección de las condiciones de reacción se basó en un trabajo paralelo de nuestro grupo acerca de las aplicaciones sintéticas de la reacción entre aniones de  $\alpha$ -nitroacetonas y aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados.<sup>34</sup> Así, el tratamiento del compuesto **32** con carbonato potásico suspendido en THF a temperatura ambiente durante 1 h dio lugar al aducto **35** con un 94 % de rendimiento. Una vez aislado, **35** se cicló al alcohol **36** en una reacción aldólica, por tratamiento con 1.5 equivalentes de DBU a temperatura ambiente durante 1,5 h (esquema 3.32).



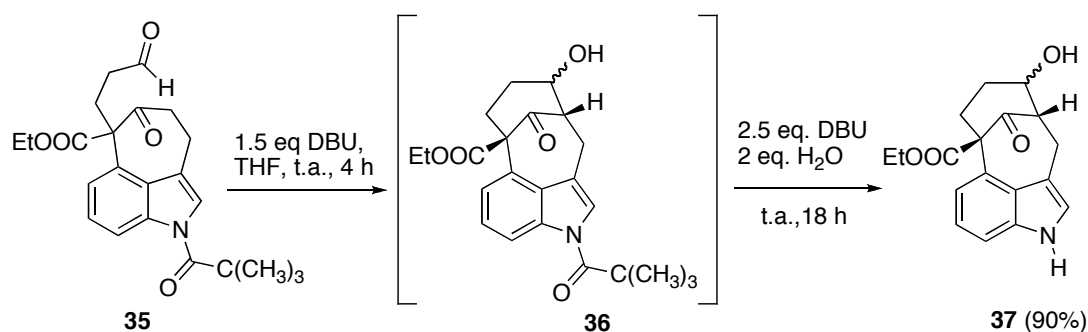
Esquema 3.32

Aunque este último paso transcurrió sin diastereoselectividad, ya que los alcoholes **36-cis** y **36-trans** se obtuvieron en relación 1:1, la obtención de una mezcla de productos no afectaba a nuestro plan sintético, debido a que el estero-centro vecino al grupo hidroxilo se pierde durante las siguientes etapas de la síntesis. Fue posible purificar uno de los dos alcoholes diastereoisómeros y utilizarlo para confirmar la configuración relativa de los carbonos cabeza de puente mediante experimentos NOE:

<sup>34</sup> Giorgi, G.; Miranda, S.; Ruiz, M.; Rodríguez, J.; López-Alvarado, P.; Menéndez, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2101–2110.



Durante los ensayos de ciclación aldólica, encontramos que en algunos experimentos se detectaban pequeñas cantidades del compuesto **36** desprotegido, lo que se atribuyó a la formación de hidróxido a partir del DBU y pequeñas trazas de agua presentes en el medio. Por este motivo, decidimos comprobar si era posible llevar a cabo la hidrólisis completa del grupo pivaloilo para la obtención del compuesto desprotegido **37** en un solo paso desde la cetona **35**. Con este fin, añadimos al crudo de la reacción aldólica que conduce al biciclo **36**, una cantidad adicional de DBU y agua. Después de un tiempo prolongado de reacción a temperatura ambiente (18 h), se obtuvo el compuesto desprotegido **37** con un rendimiento del 90 % para el conjunto de los dos pasos (adición aldólica e hidrólisis), como se muestra en el esquema 3.33, esta reacción puede considerarse un nuevo método de desprotección de pivaloilindoles, que se desarrollará con mayor extensión en el apartado 3.4.

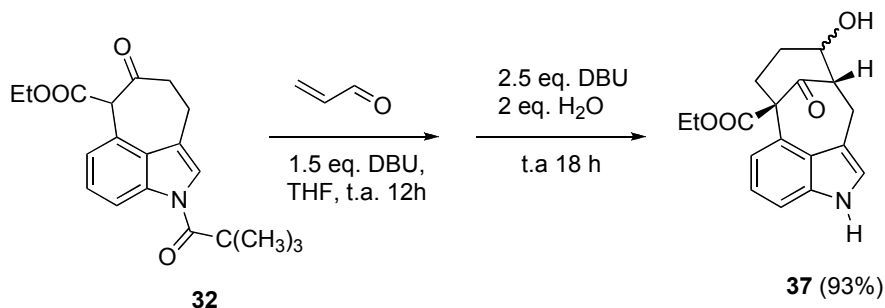


Esquema 3.33

A pesar de los excelentes resultados obtenidos para la formación del anillo *D* siguiendo la secuencia sintética planteada, decidimos intentar mejorarlos tratando de obtener los sistemas de biciclo[4.3.1]decano a partir del compuesto **32** mediante un proceso dominó de adición de Michael-adición aldólica intramolecular. Esta propuesta se basaba en transformaciones similares llevadas a cabo por el grupo de Rodríguez sobre 2-

oxociclopentano carboxilatos de alquilo a derivados de biciclo[3.2.1]octan-8-onas por reacción con aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados en condiciones básicas,<sup>35,36</sup> pero no estaba descrita en la bibliografía la extensión de este resultado a anillos de siete eslabones, y menos aún a la preparación de sistemas con puente complejos.

Después de ensayar varias bases, encontramos que se podía llevar a cabo la transformación planteada utilizando las condiciones empleadas previamente para la reacción aldólica intramolecular, consistentes en agitación a temperatura ambiente en presencia de DBU. Además, este proceso dominó aniónico se puede combinar con la hidrólisis del grupo pivaloilo en presencia de agua-DBU para dar el compuesto **37** a partir de **32** con un rendimiento global del 93% para el proceso Michael-aldolización-hidrólisis. La preparación del compuesto **37** constituye la síntesis más eficiente descrita hasta la fecha para un compuesto que contenga el núcleo tetracíclico de la welwistatina, con la ventaja adicional sobre otras rutas previas de que **37** está funcionalizado en la posición cabeza de puente y también en el anillo *D* (esquema 3.34).



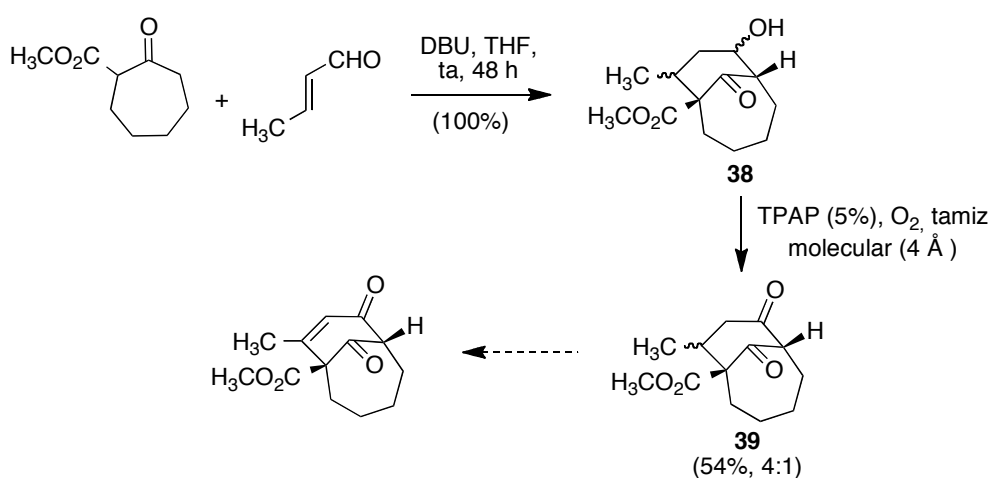
Esquema 3.34

En este punto, decidimos extender nuestro estudio para incluir el uso del crotonaldehído como aceptor de Michael, lo que tendría la ventaja de proporcionar un grupo metilo en la misma posición donde lo presentan los productos naturales. Con esta finalidad, estudiamos primero la reacción dominó aniónica sobre el 2-oxocicloheptanocarboxilato de metilo, un compuesto comercial que puede considerarse un modelo del anillo C de las welwistatinas. Como se resume en el esquema 3.35, su tratamiento con crotonaldehído en tetrahydrofurano y en presencia de DBU condujo al compuesto **38** con rendimiento

<sup>35</sup> a) Filippini, M.-H.; Faure, R.; Rodriguez, J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6872. b) Filippini, M.-H.; Rodriguez, J. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 27. c) Rodriguez, J. *Synlett*, **1999**, 505.

<sup>36</sup> Revisión de la síntesis de biciclo[n.3.1]alcanonas a través de reacciones dominó: Ruiz, M.; López-Alvarado, P.; Giorgi G.; Menéndez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, DOI:10.1039/C1CS15018A.

cuantitativo y como una mezcla de los cuatro diastereoisómeros posibles. El tratamiento de **38** con el Ley-Griffith<sup>37</sup> (perrutenato de tetrapropilamonio, TPAP) en atmósfera de oxígeno condujo a la cetona **39** con un 54 % de rendimiento, confirmando la viabilidad de la ruta. El aislamiento de dos diastereoisómeros no es problemático, ya que nuestro plan supone la generación posterior de una insaturación en  $\alpha,\beta$  respecto al grupo carbonilo, lo que permitirá investigar el empleo de adiciones de Michael para generar el estereocentro cuaternario. Nuestros estudios acerca de la formación del sistema carbonílico  $\alpha,\beta$  insaturado se describirán en el apartado 3.2.4.

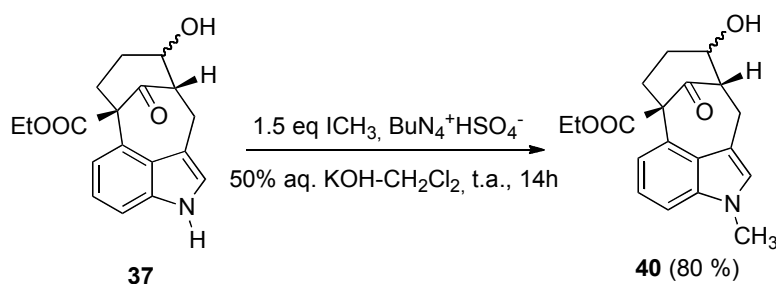


Esquema 3.35

<sup>37</sup> (a) Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639. (b) Sarma, K. *Synlett* **2007**, 824. c) Lenz, R.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3291-3292.

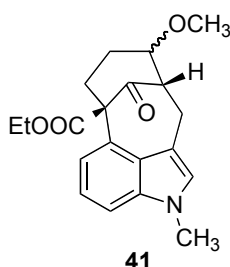
### 3.2.4.- REACCIÓN DE *N*-METILACIÓN Y FUNCIONALIZACIÓN ADICIONAL DEL ANILLO D

Una vez desprotegido el nitrógeno de la posición 1 en unas condiciones suaves que no afectaron al resto de nuestra molécula, procedimos a la introducción del grupo metilo presente en las welwistatinas, transformación que no resultó trivial. Las condiciones clásicas de metilación ensayadas (KOH/ICH<sub>3</sub>, NaH/ICH<sub>3</sub>) condujeron únicamente a mezclas complejas de productos de descomposición, por lo cual pasamos a estudiar la metilación en condiciones de transferencia de fase. Así, el tratamiento del compuesto **37** con yoduro de metilo en un sistema bifásico de diclorometano-hidróxido potásico acuoso en presencia de bisulfato de tetrabutilamonio dio lugar a un 80 % del compuesto *N*-metilado **40** (esquema 3.36).



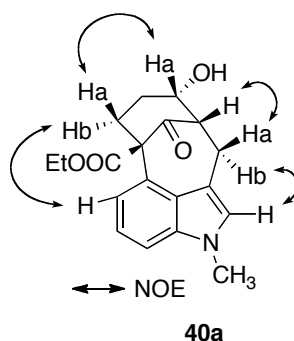
Esquema 3.36

Hay que destacar que en estas condiciones es muy importante controlar las cantidades de base y agente metilante, ya que si se superan los 1,5 equivalentes de cualquiera de los dos se obtiene, junto con el compuesto buscado, una pequeña cantidad del *O*-metoxiderivado **41**:



También en este caso fue posible la purificación de uno de los dos diastereoisómeros de **40**. Su estudio mediante experimentos NOESY y NOE de diferencia confirmó la configuración relativa de los carbonos cabeza de puente previamente establecida en el caso de **36**:



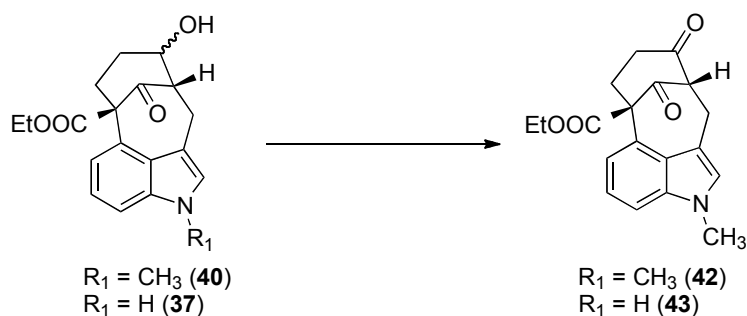


El siguiente paso consistió en la oxidación del grupo hidroxilo para dar el compuesto **42**, como se resume en el 3.37. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP) y diversos agentes oxidantes como oxígeno molecular<sup>37c</sup> o el *N*-óxido de la *N*-metilmorfolina (NMO). Las condiciones consistentes en el empleo de oxígeno molecular en presencia de TPAP dieron lugar a un excelente rendimiento (90%) cuando la reacción se llevó a cabo con cantidades relativamente pequeñas del compuesto **40** (en torno a 0,3 mmol), pero estos resultados no se reprodujeron al aumentar la escala y, además, las reacciones eran muy lentas. En el caso de la oxidación del compuesto **37**, el tratamiento con TPAP en atmósfera de oxígeno condujo a un 62% del compuesto **43**, recuperándose un 15% de material de partida.

A causa de estas limitaciones del TPAP, investigamos otros oxidantes. Nuestro método de elección final se basó en el uso del ácido *o*-iodoxibenzoico (IBX), un reactivo relativamente poco estudiado para la oxidación de alcoholes.<sup>38</sup> El IBX puede adquirirse comercialmente (Aldrich) pero resulta preferible sintetizarlo por oxidación del ácido *o*-iodobenzoico<sup>39</sup> debido al elevado precio y baja pureza del material comercial, que contiene un 45% de ácidos benzoico e isoftálico y que no dio resultado en nuestro caso.

<sup>38</sup> Algunas aplicaciones del IBX como oxidante: a) More, J.D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001-3003. b) Thottumkara, A. P.; Bowsher, M. S.; Vinod, T. K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2933-2936. c) Page, P. C. B.; Appleby, L. F.; Buckley, B. R.; Allin, S. M.; McKenzie, M. J. *Synlett*, **2007**, *10*, 1565-1568. d) Giorgi, G.; Arroyo, F. J.; López-Alvarado, P.; Menéndez, J. C. *Synlett*, **2010**, 2465-2467.

<sup>39</sup> Síntesis de IBX: Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.



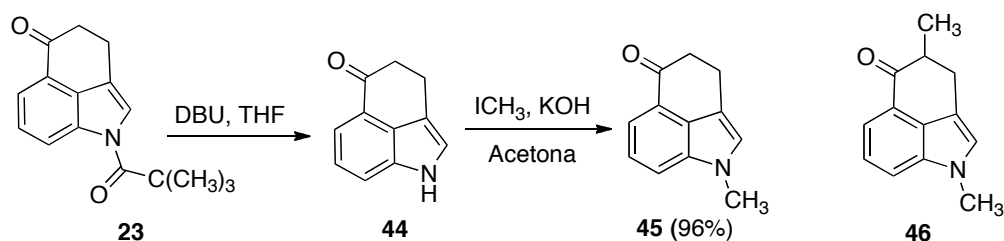
R <sub>1</sub>	Condiciones	Rto., %
CH <sub>3</sub>	NMO, TPAP, 4 Å tamiz molecular, MeCN, 48 h	64
CH <sub>3</sub>	NMO, TPAP, 4 Å tamiz molecular, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 48 h	75
CH <sub>3</sub>	O <sub>2</sub> , TPAP, 4 Å tamiz molecular, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 48 h	90
H	O <sub>2</sub> , TPAP, 4 Å tamiz molecular, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 48 h	62 <sup>a</sup>
CH <sub>3</sub>	IBX, EtOAc, 80 °C, 4 h	90

<sup>a</sup>Junto con un 15% de material de partida recuperado

Esquema 3.37

El escalado de la reacción de *N*-metilación que conduce al compuesto **40** presentó grandes dificultades, ya que por encima de una escala de unos 0,3 mmoles (aproximadamente 110 mg) se recuperan siempre cantidades variables de material de partida. Por otro lado, observamos que el bisulfato de tetrabutilamonio, empleado como catalizador de transferencia de fase, interfería en la reacción posterior de oxidación del grupo hidroxilo del anillo *D*, por lo que era imprescindible purificarlo por cromatografía, con grandes pérdidas de material a causa de su baja estabilidad. Tampoco se obtuvieron buenos resultados cuando la purificación se intentó con gel de sílice pretratada con trietilamina, ni tampoco con alúmina con varios grados de actividad, por lo que nos encontramos con la imposibilidad de continuar nuestra ruta sintética tal y como estaba planeada inicialmente. Por este motivo, decidimos introducir la reacción de metilación del anillo de indol en una etapa anterior, en la que fuera posible evitar el empleo de un catalizador de transferencia de fase. Como se observa en el esquema 3.38, el tratamiento de la cetona de Kornfeld **23** con DBU y agua a temperatura ambiente permite la obtención con excelente rendimiento del compuesto **44** (cetona de Uhle). Cuando esta misma reacción se repitió a reflujo, fue posible acortar el tiempo de reacción de 24 a 7 horas. A continuación, se obtuvo el *N*-metilindol

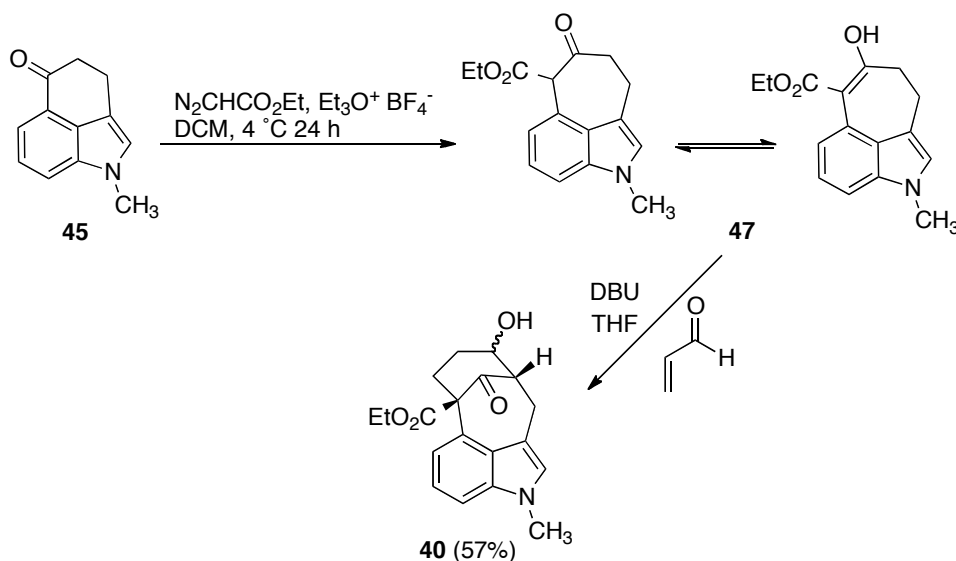
derivado **45** por tratamiento de **44** con yoduro de metilo e hidróxido potásico en acetona con un rendimiento 96 %. En esta última reacción es importante emplear exactamente un equivalente de yoduro de metilo, ya que en caso contrario se obtienen cantidades variables del compuesto **46**, metilado en la posición vecina al carbonilo.



Condiciones	Rto. <b>41</b>
T.a., 24 h	98 %
Reflujo, 7 h	89 %

Esquema 3.38

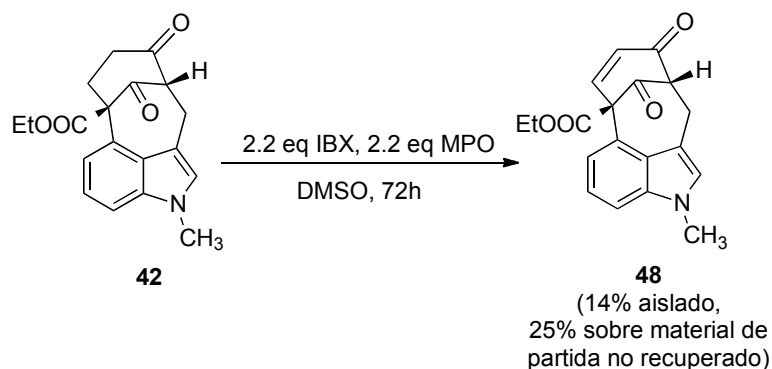
Debido a la posibilidad de obtener la cetona de Uhle metilada (compuesto **45**) a escalas considerables, decidimos re-examinar las condiciones previamente descritas de expansión e inserción regioselectiva del agrupamiento éster seguida de la formación del anillo *D* sobre dicho compuesto **45**. Así, su reacción de con tetrafluoroborato de trietiloxonio y diazoacetato de etilo en diclorometano condujo al derivado expandido **47**, cuya reacción con acroleína y DBU en THF anhidro a temperatura ambiente permitieron el aislamiento del compuesto **40** como mezcla de dos diastereoisómeros en relación 1:1, con un 57% de rendimiento global de los dos pasos, después de purificación en cromatografía en gel de sílice (esquema 3.39). Aunque el rendimiento global es algo inferior al obtenido por la ruta previa, este método tiene la ventaja de ser mucho más fácil de escalar.



Esquema 3.39

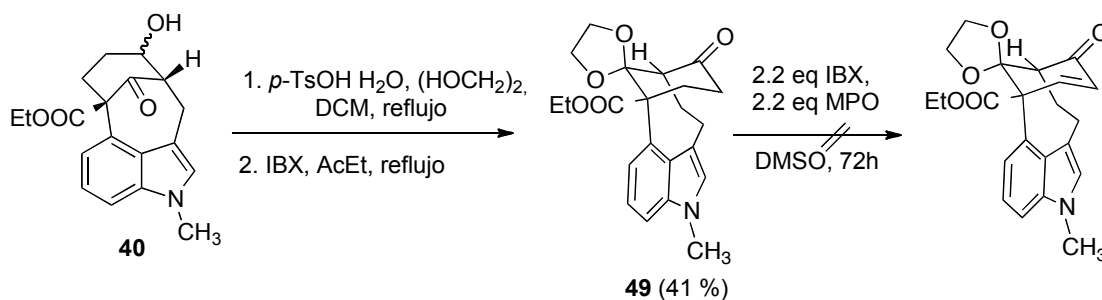
Una última modificación del esqueleto de la welwistatina, mencionada en los objetivos de este trabajo, consiste en la creación regioselectiva de un doble enlace entre las posiciones C-12 y C-13 del sistema bicíclico. La primera estrategia que nos planteamos consistió en la preparación del carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado **48** en un solo paso por tratamiento del compuesto **42** con ácido *o*-iodoxibenzoico (IBX) y *N*-óxido de 4-metoxipiridina en DMSO<sup>40</sup> que condujo al producto deseado, aunque con un rendimiento aislado del 14 % (25% sobre material de partida no recuperado). La temperatura se varió entre los 25 °C y los 100 °C, pero no sólo no se consiguió aumentar el rendimiento, sino que se recuperaba el Compuesto de partida cada vez en menor cantidad y más impurificado. Para tratar de disminuir las dificultades en el aislamiento ocasionadas por el empleo de dimetilsulfóxido como medio de reacción, decidimos modificar la mezcla de disolventes<sup>40d</sup> (tolueno-DMSO (2:1), acetato de etilo), pero en ningún caso se consiguieron mejorar los rendimientos iniciales, recuperándose totalmente el Compuesto de partida cuando se utilizó acetato de etilo a reflujo (esquema 3.40).

<sup>40</sup> a) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 993. b) Nicolaou, K. C.; Gray, L. F.; Montagnon, T.; Harrison, S. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 996. c) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1386. d) Chhikara, B. S.; Chandra, R.; Tandon, V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7585-7588. d) Itagaki, N.; Sugahara, T.; Iwabuchi, Y. *Organic Lett.* **2005**, *7*, 4181-4183



Esquema 3.40

Ante estos resultados, decidimos modificar ligeramente la estrategia protegiendo el grupo carbonilo de la posición 10 antes de la reacción de deshidrogenación, ya que el grupo de Rodríguez había encontrado dificultades en algunas reacciones de deshidrogenación con IBX en sistemas bicíclicos  $\alpha,\beta$ -dicarbonílicos relacionados con el nuestro, que se resolvieron cuando se protegió del grupo carbonilo entre los dos carbonos cabeza de puente.<sup>41</sup> Como se indica en el esquema 3.41, llevamos a cabo la reacción de protección con etilenglicol en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico<sup>42</sup> sobre el compuesto **40**, que sólo presenta un carbonilo y, una vez obtenido el acetal, oxidamos el hidroxilo empleando las condiciones ya descritas, con IBX en presencia de *N*-óxido de 4-metoxipiridina (MPO) en acetato de etilo a reflujo. Así obtuvimos el producto oxidado **49** con un 41% de rendimiento global tras las dos reacciones. Sin embargo, al aplicar las condiciones de deshidrogenación basadas en el empleo de IBX, tampoco obtuvimos el compuesto insaturado.

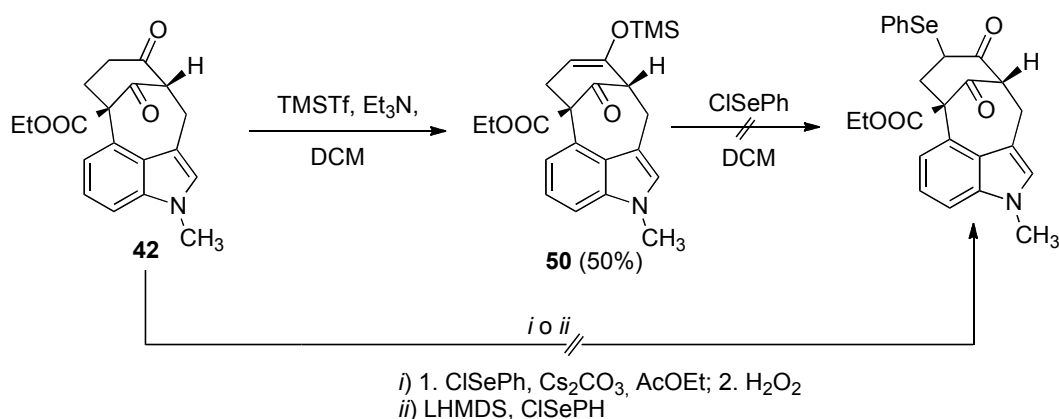


Esquema 3.41

<sup>41</sup> Rodríguez, J. comunicación personal.

<sup>42</sup> Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1829-1831.

En un intento de mejorar estos resultados, decidimos alterar nuestro planteamiento y explorar uno basado en la obtención del doble enlace a través de dos pasos consecutivos que incluían la formación de un fenilselenil derivado y su posterior oxidación a selenóxido y eliminación. Desafortunadamente, fallaron todos los intentos de formación del fenilselenil derivado en un solo paso en presencia de diversas bases,<sup>43</sup> por lo que se planteó la activación del compuesto carbonílico de partida por formación del correspondiente trimetilsilil enol éter.<sup>44</sup> Después de ensayar diversas condiciones, se obtuvo el compuesto **50**, con rendimiento moderado, cuando el compuesto **42** se trató con triflato de trimetilsililo (TMSOTf) en presencia de trietilamina.<sup>44b</sup> El compuesto obtenido no se pudo caracterizar por ser inestable en gel de sílice, obteniéndose tras la cromatografía el material de partida. Cuando el crudo de la reacción de obtención de **50** se puso en presencia del cloruro de fenilselenilo no se observó evidencia alguna del compuesto de adición, volviéndose a recuperar **42** (esquema 3.42).



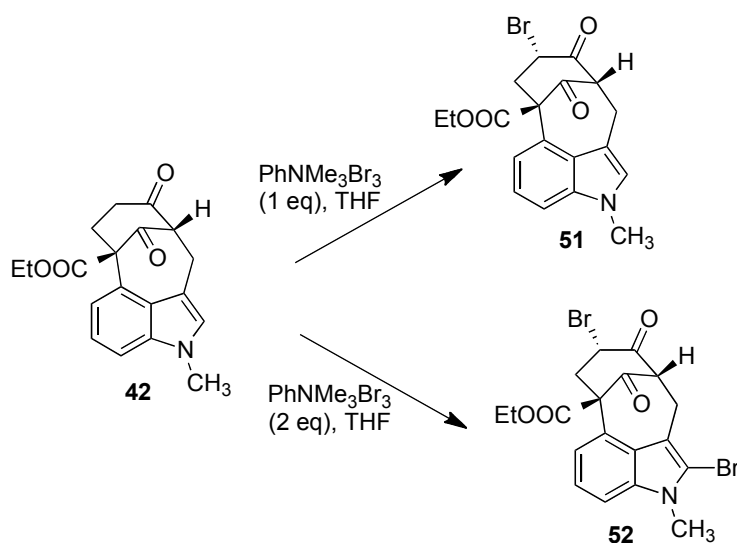
Esquema 3.42

En un nuevo intento de obtener el sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado, nos planteamos la halogenación en  $\alpha$  al carbonilo del anillo D, seguida de una reacción de eliminación. La reacción de bromación se llevó a cabo de forma satisfactoria y con excelentes rendimientos

<sup>43</sup> a) Nicolaou, K. C.; Carenzi, G. E. A.; Jeso, V. *Angew. Chem.* **2005**, *44*, 3895-3899. b) Mori, K. *Tetrahedron Asymmetry*, **2006**, *17*, 2133-2142.

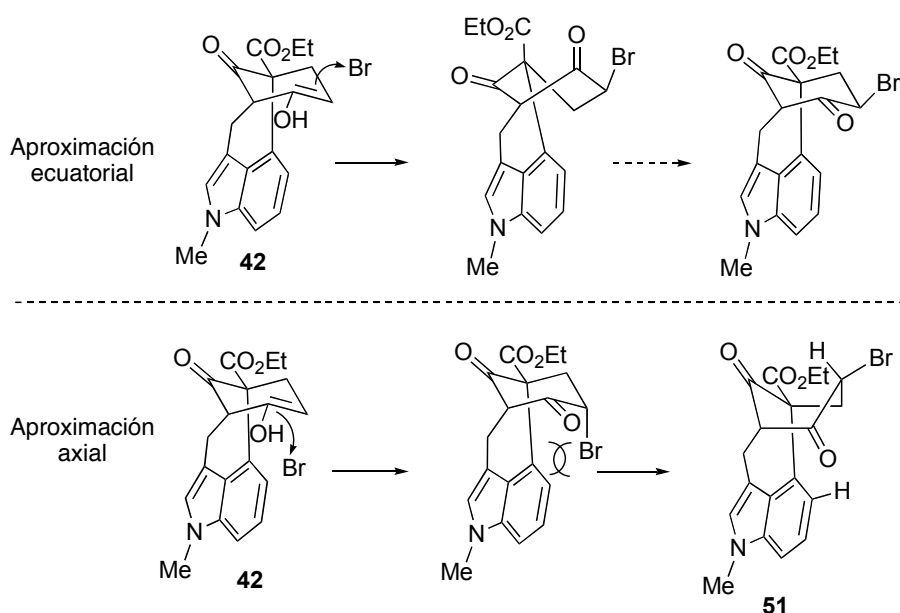
<sup>44</sup> a) Sharpless, K.B. Lauer, R. F.; Teranishi, A. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6137-6139. b) Greshock, T. J.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2643-2645. c) Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434-5447. d) Reich, H. J.; Wollowitz, S., en *Organic Reactions*; Paquette, L. A. Ed.; Wiley: New York, **1993**, *44*, Cap. 1

cuando el compuesto **42** se trató con un equivalente de tribromuro de trimetilfenilamonio<sup>45</sup> en THF anhidro, lo que condujo a **51** como un único diastereoisómero. Cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de dos equivalentes del reactivo de bromación se obtuvo el compuesto dihalogenado **52**, con átomos de bromo en la posición  $\alpha$  respecto al carbonilo del anillo *D* y en la posición 2 del indol (esquema 3.43). La posibilidad de introducir el segundo átomo de bromo supone una ventaja, ya que debería facilitar la transformación posterior del anillo de indol en el oxindol presente en los productos naturales.



En principio, cabe esperar que la aproximación del halógeno al tautómero enol del compuesto **42** sea axial, a pesar de que la cara superior está más abierta al ataque del electrófilo, debido a que, cuando el bromo se une al átomo de carbono trigonal ( $sp^2$ ), éste debe evolucionar hasta carbono tetraédrico  $sp^3$ , para lo cual es necesario que la formación del enlace C-Br sea vertical por arriba. El resultado es un anillo en conformación de tipo bote torcido, energéticamente muy desfavorecido. En el caso de nuestro compuesto **51**, la entrada en axial del bromo genera una interacción repulsiva con el indol que obliga al anillo de seis eslabones a cambiar a una conformación tipo bote (esquema 3.44).

<sup>45</sup> Pouplin, T.; Tolon, B.; Nuhant, P.; Delpech, B.; Marazano, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5117-5125.



Esquema 3.44

Nuestros datos espectroscópicos del compuesto **51** confirman estos resultados: el protón 12 en disposición pseudoecuatorial (H-12 e) aparece como un triplete de  $J = 13.6$  Hz, lo cual significa que el protón 12 pseudoaxial (H-12a) y el protón H-13 tienen el mismo ángulo diedro con él; por otro lado, H-13 aparece como un doblete de dobletes de dobletes (ddd) con unas constantes de acoplamiento:  $J = 1, 7.3$ , y  $13.6$  Hz. La primera constante de acoplamiento ( $J = 1$  Hz) se debe a un acoplamiento en "U" de H-13 con H-15; la segunda constante de acoplamiento ( $J = 7.3$  Hz) viene del acoplamiento de H-13 con H-12a y finalmente  $J = 13.6$  Hz se debe al acoplamiento de H-13 con H-12e. Los experimentos NOE muestran que H-12e presenta un efecto NOE con el protón aromático de la H-5 y a su vez con el H-13. Todo esto confirma la disposición tipo bote del anillo D así como la entrada en axial del bromo (figura 3.4).

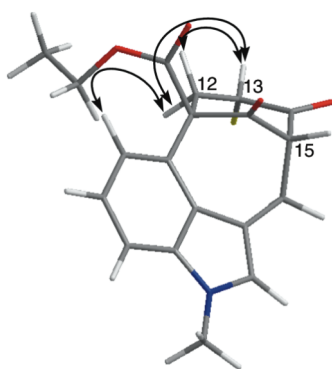
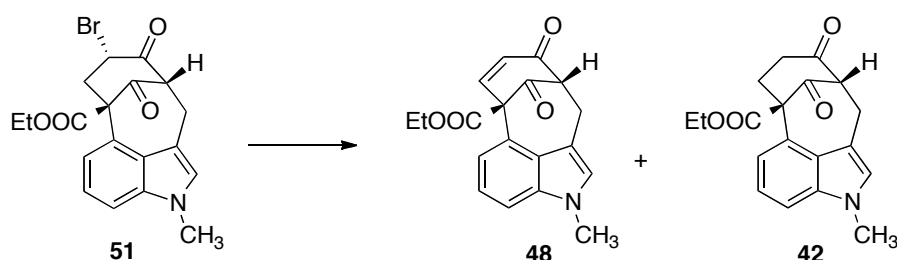


Figura 3.4



Sobre el compuesto monohalogenado **51** se ensayaron diversas condiciones de eliminación<sup>45,46</sup> basadas en la modificación de la base empleada y la temperatura. Los resultados de estas reacciones están recogidas en el esquema 3.45:



Condiciones	51/48/42
LiBr, LiCO <sub>3</sub> , DMF, 90 °C, 12 h <sup>47</sup>	1/ - /1
Et <sub>3</sub> N, THF, 80°C	1/ - /-
LHMDS, THF, °C, 10 min. y 4 h t.a.	- / - /-
DBU, THF, reflujo, 20 h <sup>48</sup>	- / 1 /1
NaH, THF, t.a., 2h	- / - /-
Colidina, mesitileno, reflujo <sup>49</sup>	- / - /1
NaOH, o-cresol, EtOH/H <sub>2</sub> O, 165 °C, 4 h <sup>50</sup>	- / - /-
NaI, acetona, t.a., 3 h	1/ - /-
NaI, acetona, reflujo, 18 h	- / - /1
Ph-S <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> , EtOH, 4h, t.a.	- / - /1

Esquema 3.45

La reacción del compuesto **51** con bromuro de litio y carbonato de litio se intentó en un intervalo de temperaturas comprendido entre 90 °C y 150 °C. Los experimentos que se llevaron a cabo con temperaturas muy elevadas y tiempos de reacción prolongados (15 h) proporcionaban sólo productos de descomposición. Cuando la temperatura fue de 90 °C durante doce horas obtuvimos una mezcla de compuesto de partida y producto deshalogenado **42** en relación 1:1, pero en ningún caso se observó la formación del

<sup>46</sup> a) Watanabe, H.; Yamaguchi, T.; Furuuchi, T.; Kido, M.; Bando, M.; Kitahara, T., *Arkivoc*, **2003**, vii, 267-282. b) Kircher, H. W.; Rosenstein, F. U., *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 2259-2260.

<sup>47</sup> Pouplin, T; Tolon, B.; Nuhant, P.; Delpech, B.; Marazano, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5117-5125

<sup>48</sup> Watanabe, H.; Yamaguchi, T.; Furuuchi, T.; Kido, M.; Bando, M.; Kitahara, T., *Arkivoc*, **2003**, vii, 267-282.

<sup>49</sup> Kircher, H. W.; Rosenstein, F. U., *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 2259-2260.

<sup>50</sup> Sun, Y.; Wang, H.; Prins, R. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 2063-2065.

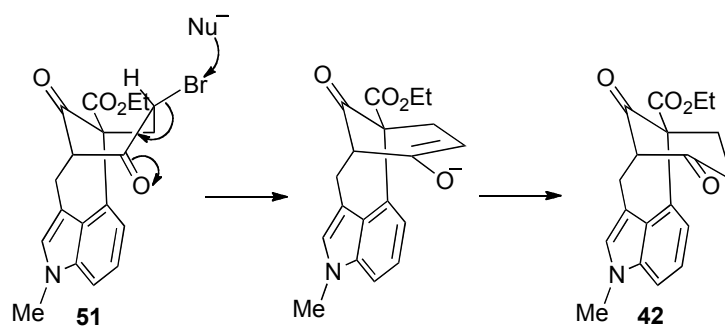
compuesto **47**. Cuando usamos como base trietilamina a reflujo sólo recuperamos el material de partida. El empleo de otras bases como hidruro sódico, hexametildisilazida de litio o NaOH a 165 °C durante 4 h,<sup>50</sup> proporcionó únicamente productos de descomposición. Sin embargo, el tratamiento de **50** con DBU a reflujo<sup>46a</sup> condujo al compuesto de eliminación **48** con un rendimiento del 40 % junto con compuesto **42** en una relación en torno a 1:1, aunque la reacción resultó ser poco reproducible y la relación de ambos productos variaba en cada experimento. Todos nuestros esfuerzos por disminuir la reacción de deshalogenación mediante cambios en las condiciones de reacción resultaron infructuosos.

Nuestro último intento consistió en practicar una reacción de intercambio de grupo saliente. En un principio intentamos sustituir el bromo por iodo, pero cuando el compuesto **51** se trató con ioduro sódico en acetona seca a temperatura ambiente, se recuperó el compuesto de partida y el calentamiento a reflujo del medio de reacción condujo únicamente al compuesto deshalogenado **42**. También llevamos a cabo un intento infructuoso de sustituir el bromo por un grupo fenilsulfanilo por reacción de **51** con bencenotiolato sodico<sup>51</sup> en etanol a temperatura ambiente, con intención de llevar a cabo posteriormente una oxidación a sulfóxido seguida de eliminación intramolecular.

La dificultad encontrada para llevar a cabo las reacciones de eliminación y sustitución del bromo se puede justificar por la conformación de bote del anillo D del compuesto **51**, que impide que exista un hidrógeno en disposición antiperiplanar respecto al átomo de bromo. Éste es accesible al ataque por nucleófilos, lo que explica el aislamiento del producto de deshalogenación **42** (esquema 3.46). Debe destacarse la existencia de dos antecedentes bibliográficos en los que tras una eliminación promovida con DBU se aislaba, junto con el compuesto esperado, el compuesto de partida deshalogenado,<sup>52</sup> aunque no se explicaba el mecanismo de dicho proceso.

<sup>51</sup> Khan, H. A.; Paterson, I. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 39, 2399-2402.

<sup>52</sup> a) Karimi, S. Petersen, B.; Grohmann, K.; Barnett, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2689-2692. b) Cossy, J.; Ranaivosata, J.-L.; Bellosta, V. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8161-8162

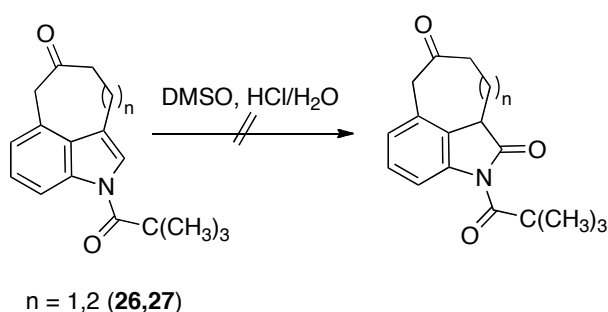


Esquema 3.46

### 3.2.5.- OXIDACIÓN DE LA POSICIÓN 2 DEL ANILLO DE INDOL

Puesto que los productos naturales activos de los extractos de *Hapalosiphon welwitschii* y *Westiella intricata* presentan una estructura de oxindol, llevamos a cabo reacciones de oxidación sobre la posición 2 de algunos de los compuestos sintetizados.

Inicialmente, estudiamos esta reacción en una de las primeras etapas de nuestra ruta, ya que esperábamos que los derivados de oxindol fueran más estables y fácil de manejar que los de indol. Así, sometimos los compuestos **26** y **27** a un protocolo previamente utilizado en nuestro grupo de trabajo, consistente en la utilización de dimetilsulfóxido en medio ácido,<sup>53</sup> pero estas condiciones no condujeron a resultados positivos al precipitar los compuestos de partida durante la adición de los reactivos (esquema 3.47).

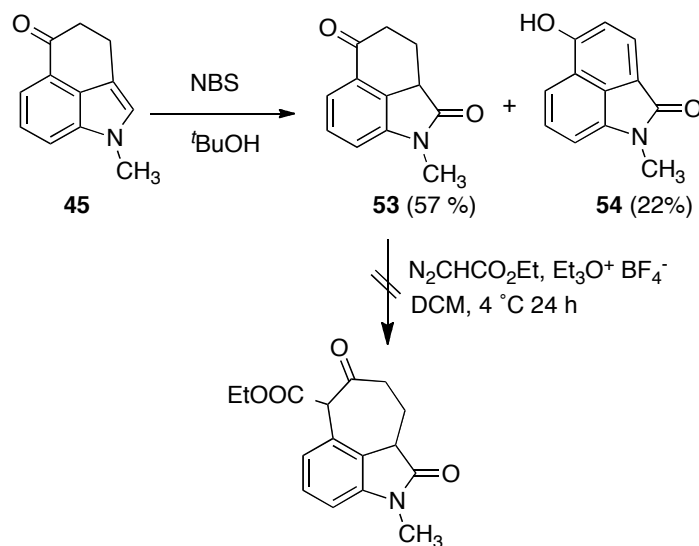


Esquema 3.47

En segundo lugar, estudiamos la reacción del compuesto **45** con *N*-bromosuccinimida (NBS) en alcohol *tert*-butílico, condiciones que empleó Simpkins durante su primera síntesis del sistema tetracíclico de la welwistatina. Esta reacción condujo al producto deseado **53** pero no pudo evitarse la formación de **54** (**53:54** = 3:1), que procede probablemente de la halogenación de la posición vecina a carbonilo de **53**, seguida de eliminación y tautomería. Desafortunadamente, un intento de aplicar al compuesto **53** las condiciones de expansión de anillo previamente establecidas en derivados de indol dio lugar únicamente a productos de descomposición, junto con material de partida sin reaccionar (esquema 3.48). No intentamos la oxidación en el sistema tricíclico expandido **26** porque probablemente esta

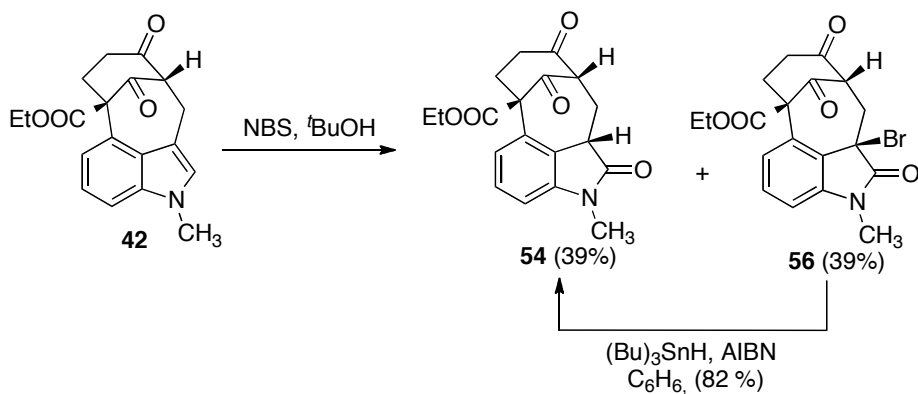
<sup>53</sup> Szabó-Pusztay, K., Szabó, L., *Synthesis*, **1979**, 276-277.

reacción hubiera conducido a la halogenación de la posición vecina a los dos grupos carbonilo.



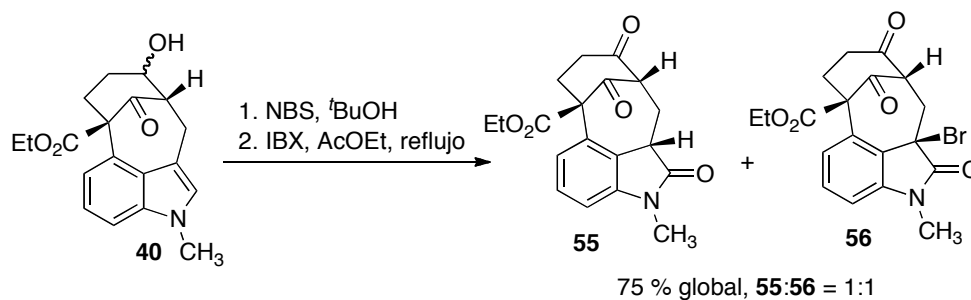
Esquema 3.48

Decidimos intentar directamente la formación del oxindol sobre el compuesto tetracíclico **42** por reacción con *N*-bromosuccinimida en alcohol *terc*-butílico, lo que nos proporcionó el compuesto **55** en forma diastereoméricamente pura junto con el compuesto **56**, producto de la bromación de **55** en C-3 en relación 1:1 y con un rendimiento total del 78%. El compuesto **56** pudo ser transformado en su derivado de deshalogenación **55** con un rendimiento del 82 % en condiciones radicálicas, por reacción con hidruro de tributilestaño y AIBN en benceno (esquema 3.49).



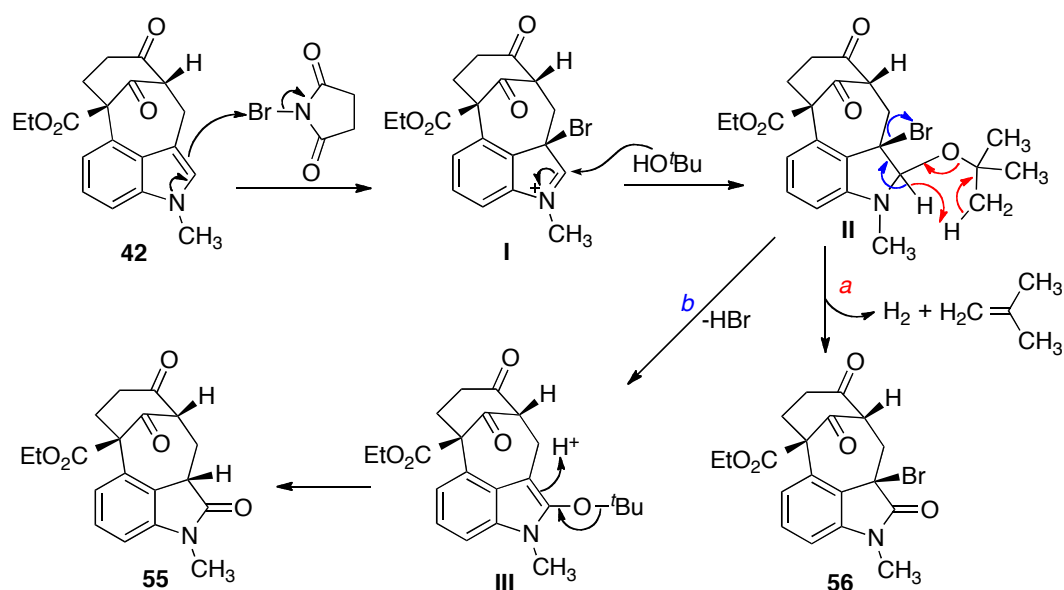
Esquema 3.49

También estudiamos la transformación en oxindol del compuesto **40**, que presenta un hidroxilo en el anillo *D*, y que empleamos en forma de una mezcla de diastereoisómeros en el estereocentro adyacente a dicho hidroxilo. Los resultados fueron similares a los ya descritos, y la reacción de **40** con *N*-bromosuccinimida en alcohol *tert*-butílico seguida de oxidación del crudo de reacción en presencia de IBX condujo a una mezcla de los compuestos **55** y **56** similar a la obtenida previamente (esquema 3.50)



Esquema 3.50

El posible mecanismo a través del cual se obtienen estos productos se encuentra recogido en el esquema 3.51. El ataque nucleófilo de la posición 3 del indol a la *N*-bromosuccinimida proporciona el catión iminio bromado **I**, al cual se adiciona una molécula de alcohol *tert*-butílico. De este modo resulta **II**, que puede evolucionar a través de la ruta *a*, hacia la obtención del oxindol bromado **56**. Éste no puede provenir de **55** por reacción con *N*-bromosuccinimida porque la reacción fue llevada a cabo con un solo equivalente de este reactivo, que ha debido consumirse en la formación de **II**, por lo cual proponemos la descomposición del intermedio **II** a través de un mecanismo concertado que implica la formación de una molécula de hidrógeno. Por otra parte, **II** puede evolucionar mediante la eliminación de una molécula de bromuro de hidrógeno (ruta *b*) para proporcionar el intermedio **III**, que posteriormente se protona para dar el compuesto **55**. Esta protonación tiene lugar desde la cara opuesta al anillo *D*, menos impedida.



Esquema 3.51

La asignación estereoquímica de **55** se justifica por la observación de un efecto NOE entre el protón H-3 y uno de los protones contiguos H-16, así como entre este último hidrógeno y el protón H-15, que indican que todos ellos se encuentran al mismo lado del plano (figura 3.5). La estructura que proponemos para el anillo *D* es de tipo *bote*, ya que se observa un efecto NOE adicional entre H-3 y el otro protón H-16, que es incompatible con una conformación de silla en la que se obligaría al anillo *C* a colocar uno de los H-16 en *anti* con H-3. En una conformación de tipo *bote* los dos H-16 podrían presentar efecto NOE con H-3, lo que sería imposible en una silla. Podemos asumir, además, que **56** tiene la misma configuración relativa que **55**, ya es de suponer que la halogenación tenga lugar por la cara de la molécula opuesta al anillo *D*.

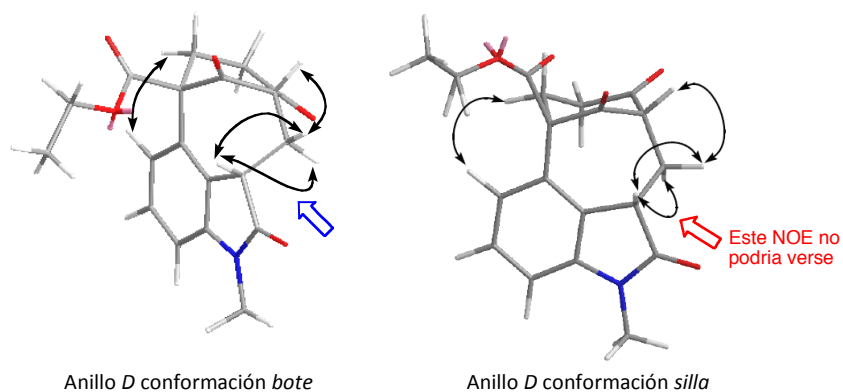


Figura 3.5

Resulta interesante comparar, desde el punto de vista de la configuración de C-3, el resultado obtenido por nosotros con los descritos por otros investigadores que han estudiado la preparación de oxindoles en sistemas tetracíclicos relacionados con las welwistatinas. Como se indica en el esquema 3.52, Simpkins obtuvo la misma configuración relativa que nosotros en la oxidación de un compuesto correspondiente al núcleo tetracíclico no funcionalizado<sup>54</sup> y demostró después que el tratamiento del producto de reacción con ácido *p*-toluenosulfónico en tetrahidrofurano a 50 °C conducía a una mezcla equimolecular de los dos diastereoisómeros en C-3.<sup>55</sup> Por otra parte, Garg estudió una reacción análoga de un tetrametil derivado del compuesto de Simpkins pero la llevó a cabo aislando un intermedio bromado en 2, cuya hidrólisis con ácido clorhídrico en etanol condujo a un compuesto epimerizado en C-3 respecto al de Simpkins y al nuestro.<sup>56</sup> Finalmente, Wood ha demostrado recientemente una epimerización similar en presencia de un ácido de Lewis.<sup>57</sup> Consideramos que nuestro resultado era interesante porque conduce a un compuesto adecuadamente funcionalizado en el anillo D y en la posición cabeza de puente y cuyos estereocentros presentan la misma configuración relativa que la 3-epi-*N*-metilwelwistatina.

A la vista de los antecedentes expuestos, decidimos estudiar la epimerización de la posición C-3a, lo que nos permitiría también el acceso a precursores de la *N*-metilwelwistatina. Sin embargo, el tratamiento de **51** con un medio ácido similar al de Garg condujo a su descomposición. Análogamente, cuando se ensayó la epimerización de **55** con diversas soluciones básicas como NaOH 0.1 M, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> suspendidos en diclorometano, se observó únicamente la descomposición del material de partida.

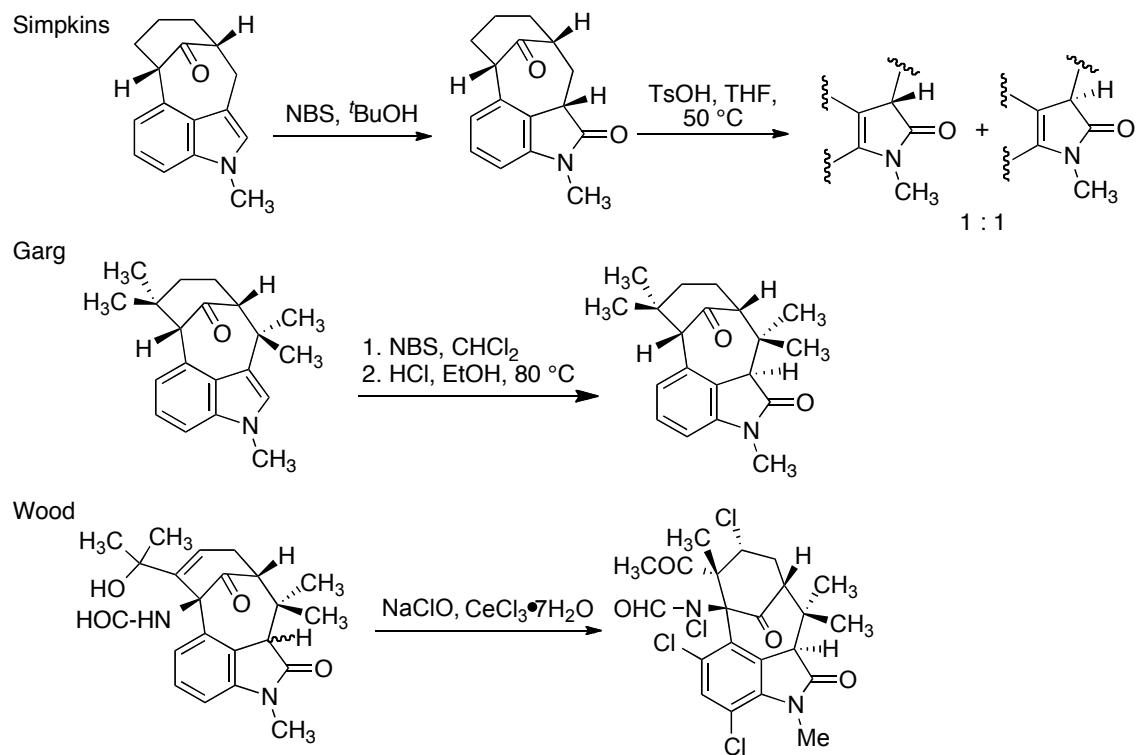
<sup>54</sup> Baudoux, J.; Blake, A. J.; Simpkins, N. S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4087.

<sup>55</sup> Boissel, V.; Simpkins, N. S.; Bhalay, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3283–3286.

<sup>56</sup> Tian, X.; Hutters, A. D.; Douglas, C. J.; Garg, N. K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2349.

<sup>57</sup> Freeman, D. B.; Holubec, A. A.; Weiss, M. W.; Dixon, J. A.; Kakefuda, A.; Ohtsuka, M.; Inoue, M.; Vaswani, R. G.; Ohki, H.; Doan, B. D.; Reisman, S. E.; Stoltz, B. M.; Day, J. J.; Tao, R. N.; Dieterich, N. A.; Wood, J. L. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 6647-6655

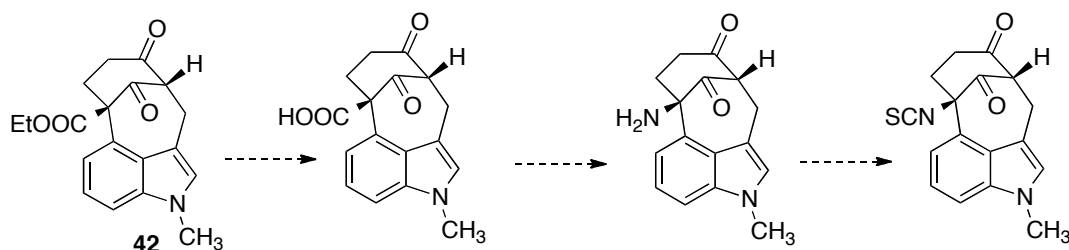




Esquema 3.52

### 3.2.6 ESTUDIOS INICIALES DE MANIPULACIÓN DEL GRUPO ÉSTER

El grupo éster de la posición cabeza de puente debe permitir el acceso al isotiocianato presente en los productos naturales, a través de un planteamiento que incluye la hidrólisis del éster etílico al correspondiente ácido, seguido de una transposición de Curtius a la amina, que posteriormente se transformaría en el isotiocianato deseado (esquema 3.53).

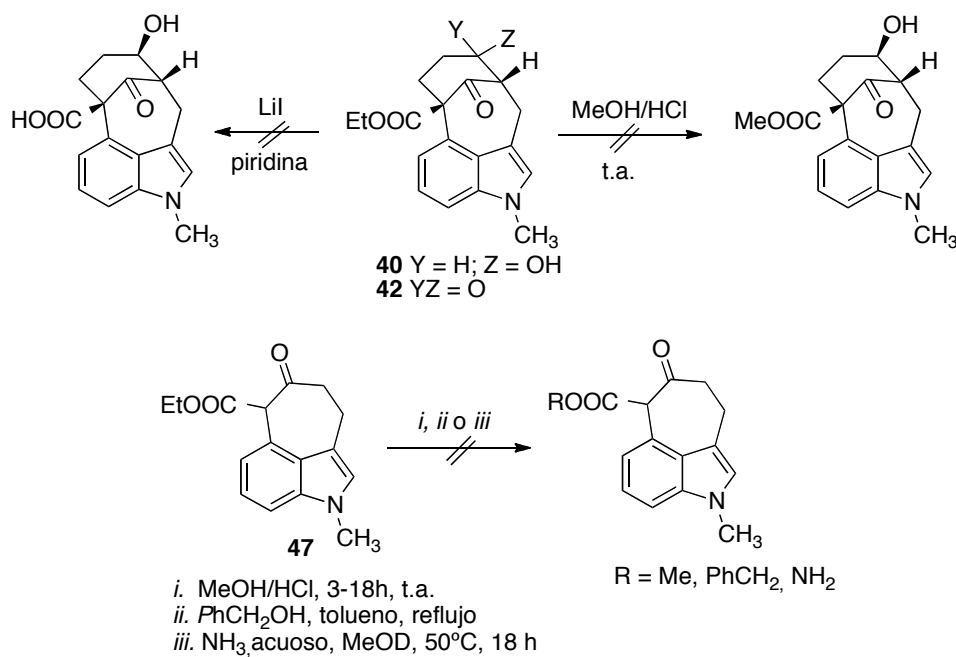


Esquema 3.53

Rawal ha encontrado muchas dificultades en la hidrólisis de un grupo éster en la cabeza de puente de un sistema tetracíclico relacionado con las welwistatinas, lo que atribuyó a que la geometría de los anillos C-D dificulta el acceso al grupo carbonilo situado en la posición cabeza de puente. Por tanto, para efectuar la hidrólisis del agrupamiento éster usamos inicialmente unas condiciones basadas en las de Rawal que implican el tratamiento con ioduro de litio y piridina seca a reflujo para lograr una reacción de sustitución nucleófila sobre el grupo etilo, con el resto de la molécula actuando como grupo saliente.<sup>58</sup> Cuando se aplicaron estas condiciones a los compuestos **40** y **42**, tras 24 horas de reacción, sólo se aisló material de partida. Este fracaso puede deberse a que nuestra molécula presenta un éster etílico en la posición cabeza de puente y un grupo carbonilo en el anillo D, mientras que la hidrólisis anteriormente descrita se practicaba sobre un éster metílico y el anillo D estaba sin funcionalizar. Por este motivo, decidimos intentar la transformación de nuestro carboxilato de etilo en uno de metilo por tratamiento con metanol en medio ácido. En un primer intento, esta reacción se ensayó sobre el sistema tetracíclico, pero como al cabo de 18 h solo se obtuvo el compuesto de partida sin reaccionar, decidimos intentarla sobre su precursor tricíclico **47**. Sin embargo, tanto el intento de transesterificación como de transformación en

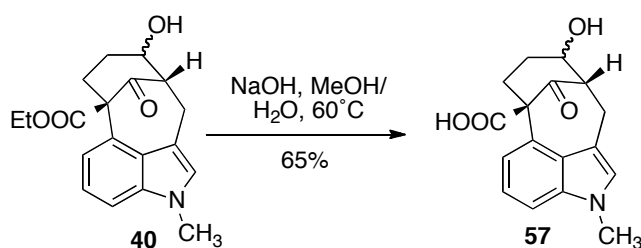
<sup>58</sup> a) Boissel, V.; Simpkins, N. S.; Bhalay, G.; Blake, A. J. *Chem. Commun.*, **2009**, 1398-1400. b) MacKay, J. A.; Bishop, R. L.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3421-3424

amida (con intención de llevar a cabo posteriormente una transposición de Hofmann) dio lugar a una mezcla compleja de compuestos (esquema 3.54).



Esquema 3.54

Por ello, decidimos emplear condiciones de hidrólisis más clásicas, y optamos por estudiar el empleo de bases. Tras varios ensayos infructuosos, encontramos que el tratamiento del compuesto **40** con NaOH en una mezcla de metanol y agua a partes iguales a 60 °C durante 24 horas conducía al compuesto deseado **57** con un 65 % de rendimiento (esquema 3.55). Aunque esta reacción sienta las bases para transformar en el futuro el grupo éster en alguna de las funciones nitrogenadas presentes en los productos naturales, tuvimos que interrumpir el estudio en este punto por falta de material.



Esquema 3.55

#### **4.- DESARROLLO DE UN MÉTODO GENERAL DE DESPROTECCIÓN DE *N*-PIVALOILINDOLES**



#### 4.1- INTRODUCCIÓN

Aprovechando nuestras observaciones sobre la desprotección *in situ* de algunos de nuestros intermedios, decidimos investigar la posibilidad de desarrollar un método general de desprotección de *N*-pivaloilindoles. El desarrollo de grupos protectores adecuados ha resultado crucial para el desarrollo de la química del indol a causa de su baja estabilidad, especialmente en condiciones ácidas. La protección del átomo de nitrógeno se lleva a cabo normalmente mediante la introducción de grupos arilsulfonilo (tosilo), carbamatos (*tert*-butiloxicarbonilo, BOC), grupos trialquilsililo (triisopropilsililo, TIPS), *N,O*-acetales (triethylsilyloximetilo, SEM) y algunos grupos alquilo (bencilo).<sup>59</sup> A causa de la elevada basicidad y nucleofilia del anillo pentagonal del indol, en ocasiones resulta deseable la protección de las posiciones C-2 y C-3. La técnica más habitual para conseguirla consiste en reducir el doble enlace y volver a generarlo posteriormente por deshidrogenación.<sup>60</sup> Más recientemente se ha descrito un procedimiento basado en la adición reversible de 4-metil-

---

<sup>59</sup> (a) Kocienski, P. J. *Protecting Groups* (3<sup>a</sup> Ed.). Georg Thieme Verlag, 2004. (b) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis* (4<sup>a</sup> Ed.), pp. 872-888. Wiley-Interscience, 2007.

<sup>60</sup> (a) He, F.; Snider, B. B. *Synlett* **1997**, 483. (b) Yokoyama, F.; Sugiyama, H.; Aoyama, T.; Shiori, T. *Synthesis* **2004**, 1476.

1,2,4-triazolina-3,5-diona al enlace C2-C3 del indol, pero el material de partida necesario es muy costoso.<sup>61</sup> Por otra parte, la introducción en el nitrógeno de un grupo aceptor y muy voluminoso, como el pivaloílo, puede permitir lograr la protección simultánea de las posiciones N-1 y C-2, aunque este método apenas ha sido aplicado por falta de procedimientos fiables de desprotección. Por tanto, el desarrollo del método general buscado en este trabajo sería de valor general en la química de indoles. Consideramos especialmente importante investigar la compatibilidad del método con diversos grupos funcionales y especialmente con los grupos éster y cetona que en principio estarán presentes en los intermedios clave de nuestra ruta.

La desprotección de *N*-pivaloilindoles ha descrito ocasionalmente en la bibliografía mediante el empleo de alcóxidos,<sup>62</sup> aunque el método no parece ser general y los rendimientos son muy variables. Así, el tratamiento de un derivado de *N*-pivaloilciclohepta[*cd*]indol con metóxido sódico proporcionó el correspondiente derivado desprotegido con un rendimiento del 19%,<sup>63</sup> a pesar de que se había obtenido un buen resultado con un derivado de ciclohexa[*cd*]indol muy similar.<sup>64</sup> Otros nucleófilos que se han empleado para la *N*-desprotección de indoles son el borohidruro sódico,<sup>65</sup> el hidróxido de litio,<sup>66</sup> la metilamina<sup>67</sup> y los tiolatos, en disolución<sup>68</sup> o sobre soportes poliméricos,<sup>69</sup> pero estos métodos se han estudiado sólo en casos específicos, sin establecerse su generalidad. Por otra parte, nuestro grupo había desarrollado un método de desprotección basado en el empleo de LDA como donador de hidruro (esquema 4.1).<sup>70</sup> Aunque este procedimiento ha dado buenos resultados, tiene el inconveniente de utilizar condiciones que son simultáneamente

<sup>61</sup> Baran, P. S.; Guerrero, C. A.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1999.

<sup>62</sup> (a) Moldvai, I.; Temesvari-Major, E.; Balázs, M.; Gács-Baitz, E.; Egyed, O.; Szántay, C. *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 687. (b) Meng, C. Q.; Ni, L.; Worsencroft, K. J.; Ye, Z.; Weingarten, M. D.; Simpson, J. E.; Skudlarek, J. W.; Marino, E. M.; Suen, K.-L.; Kunsch, C.; Souder, A.; Howard, R. B.; Sundell, C. L.; Wasserman, M. A.; Sikorski, J. A. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1304. (c) Desprotección de 2,2-dietilbutanoilindoles con alcóxidos: Fukuda, T.; Maeda, R.; Iwao, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9151.

<sup>63</sup> Horwell, D. C.; McKiernan, M. J.; Osborne, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8729.

<sup>64</sup> Teranishi, K.; Hayashi, S.; Nakatsuka, S.; Goto, T. *Synthesis* **1995**, 506.

<sup>65</sup> Lee, M.; Ikeda, I.; Kawabe, T.; Mori, S.; Kanematsu, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3406.

<sup>66</sup> Fujishita, T.; Yoshinaga, T. US Patent 6,333,323 (25-12-2001).

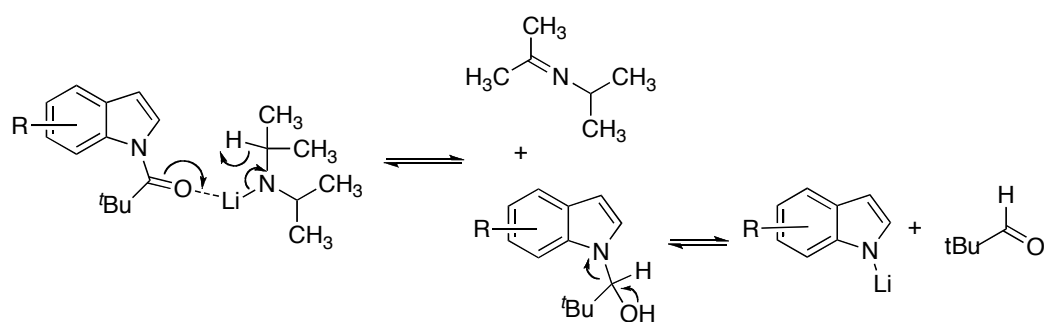
<sup>67</sup> Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Incze, M.; Szentirmay, E.; Gács-Baitz, E.; Szántay, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5993.

<sup>68</sup> Teranishi, K.; Nakatsuka, S.; Goto, T. *Synthesis* **1994**, 1018.

<sup>69</sup> MacCoss, R. N.; Henry, D. J.; Brain, C. T.; Ley, S. V. *Synlett* **2004**, 675.

<sup>70</sup> Avendaño, C.; Sánchez, J. D.; Menéndez, J. C. *Synlett* **2005**, 107.

reductoras y fuertemente básicas, por lo que en principio debe resultar incompatible con varios grupos funcionales, como, de hecho, se demostró.



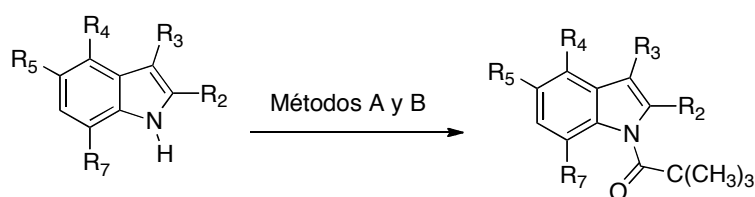
Esquema 4.1



## 4.2 PREPARACIÓN DE MATERIALES DE PARTIDA

Los derivados de *N*-pivaloilindol necesarios para nuestro estudio se sintetizaron por tratamiento del anión de una serie de derivados de indol con cloruro de pivaloílo (Tabla 4.1). Para generar los aniones se utilizó inicialmente un procedimiento previamente empleado en nuestro grupo de investigación (método A), consistente en el tratamiento del material de partida con hidruro sódico como base, a temperatura ambiente, y posterior acilación, también a temperatura ambiente. Encontramos posteriormente que resultaba preferible desde el punto de vista del manejo experimental un procedimiento alternativo en el que se generaba el anión por adición de 2 equivalentes de butil litio a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , seguido de acilación a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  (método B). En

Tabla 4.1. Reacciones de pivaloilación de derivados de indol.



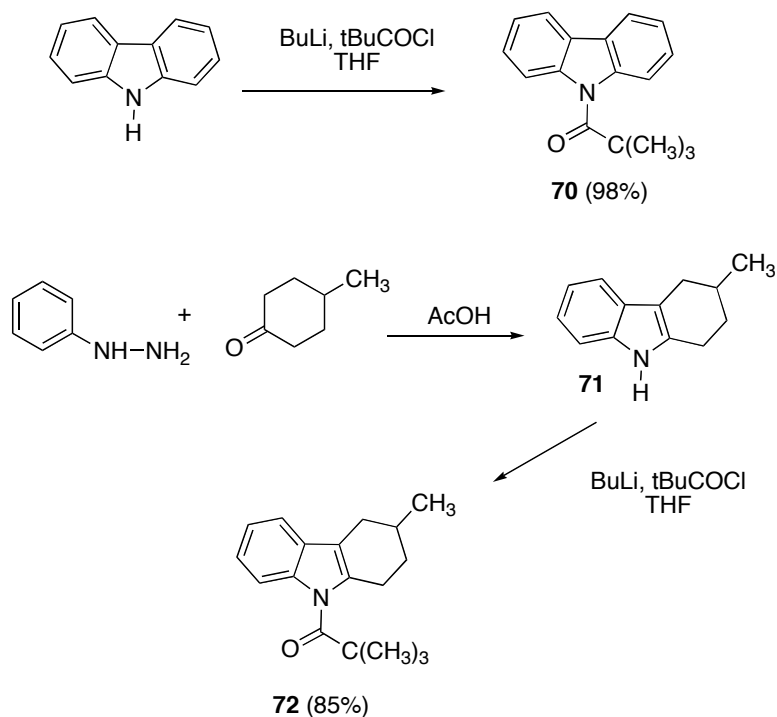
Compuesto	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Método <sup>a,b</sup>	Rto., %
<b>58</b>	H	H	H	H	H	B	95
<b>59</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	B	97
<b>60</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	A	80
<b>61</b>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	B	50
<b>62</b>	H	CHO	H	H	H	A	92
<b>63</b>	H	COCH <sub>3</sub>	H	H	H	A	95
<b>24</b>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H	B	99
<b>64</b>	H	H	H	Br	H	B	97
<b>65</b>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	B	93
<b>66</b>	H	H	H	NHCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	B	88
<b>67</b>	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	A	91
<b>68</b>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	B	92
<b>69</b>	H	H	Br	H	H	B	50

<sup>a</sup>Método A: 1. NaH, t.a., 5 min; 2. (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-COCl, t.a., 1 h

<sup>b</sup>Método B: 1. BuLi,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 5 min; 2. (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-COCl,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 45 min

el caso del ácido 3-(3-indolil)propiónico, este exceso de base fue suficiente para garantizar la formación de un dianión sobre el que posteriormente tuviera lugar el proceso de *N*-acilación. Para la preparación del compuesto **66**, el 5-aminoindol comercial se trató con 4 equivalentes de butil litio y 2 equivalentes de cloruro de pivaloilo.

De forma análoga, se prepararon también algunos *N*-pivaloil derivados de sistemas de carbazol con objeto de estudiar la generalidad del método de desprotección. El 9-pivaloilcarbazol **70** se obtuvo a partir de carbazol comercial aplicando las condiciones del método B, que emplean butillitio como base. Además, se obtuvo un derivado de 1,2,3,4-tetrahydrocarbazol **71**, a partir de fenilhidrazina y 4-metilciclohexanona utilizando condiciones de síntesis de indoles de Fischer. Este compuesto se transformó posteriormente en el correspondiente 9-pivaloil derivado **72**, utilizando de nuevo el método B (esquema 4.2).

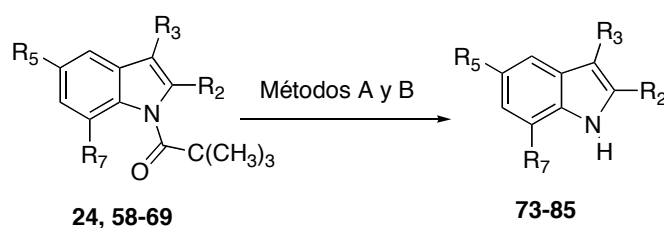


Esquema 4.2

### 4.3- DESPROTECCIÓN DE *N*-PIVALOILINDOLES

Como se muestra en la tabla 4.2, el tratamiento de los indoles **24** y **58-69** con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente (método A) condujo a la desprotección deseada con rendimientos excelentes, aunque los tiempos de reacción en estas condiciones resultaron prolongados. Por este motivo, se ensayaron condiciones de reflujo (método B), que permitieron acortar los tiempos

Tabla 4.2. Reacciones de desprotección de *N*-pivaloilindoles



Compuesto	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Método A (t.a.)		Método B (reflujo)	
						Tiempo, h	Rto., %	Tiempo, h	Rto., %
<b>73</b>	H	H	H	H	H	24	99	3	88
<b>74</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	74	95	4	60
<b>75</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	96	2	24	33
<b>76</b>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	120	89	24	65
<b>77</b>	H	CHO	H	H	H	12	90	4	Descomp.
<b>78</b>	H	COCH <sub>3</sub>	H	H	H	5	93	0,75	83
<b>79</b>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H	72	30	6	47
<b>80</b>	H	H	H	Br	H	24	99	3	82
<b>81</b>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	72	97	18	94
<b>82</b>	H	H	H	NHCO <sup>t</sup> Bu	H	72	90	18	87
<b>83</b>	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	18	89	3	85
<b>84</b>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	72	89	24	75
<b>85</b>	H	H	Br	H	H	24	93	3	94

de reacción manteniendo en general rendimientos satisfactorios, aunque en uno de los casos (compuesto **62**), en que había un grupo aldehído, se observó la descomposición del producto.

Los datos de la tabla 3.2 demuestran que la facilidad con que tiene lugar la desprotección depende de dos tipos de factores:

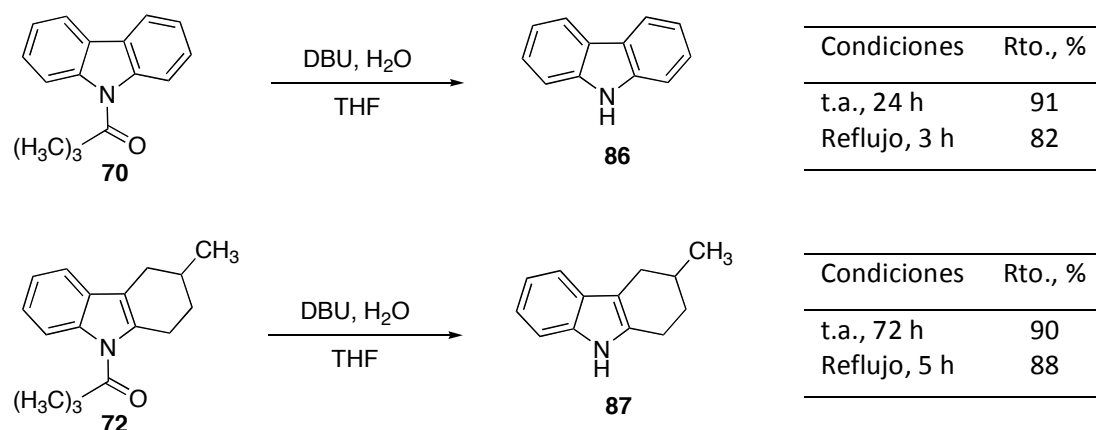
a) *Factores electrónicos*: La presencia de grupos aceptores electrónicos facilita la desprotección (compuestos **77**, **78**, **80** y **83**), por conducir a una estabilización de la carga negativa del anión del indol generado como intermedio de la reacción, mientras que los grupos donadores la dificultan (compuestos **74**, **76** y **79**).

b) *Factores estéricos*: La presencia de sustituyentes en las posiciones C-2 y C-7, vecinas al grupo pivaloilo, dificulta la desprotección (compuestos **74**, **75** y **84**). En el caso de estar presente un grupo fenilo en C-2 (compuesto **75**), no fue posible completar la reacción en ninguna de las condiciones ensayadas.

Una característica importante de la reacción de despivaloilación es su compatibilidad con un elevado número de grupos funcionales, incluyendo grupos aldehído (compuesto **77**), cetona (compuesto **78**), ácido carboxílico (compuesto **79**), halógeno (compuestos **80** y **85**) y éter (compuesto **81**).

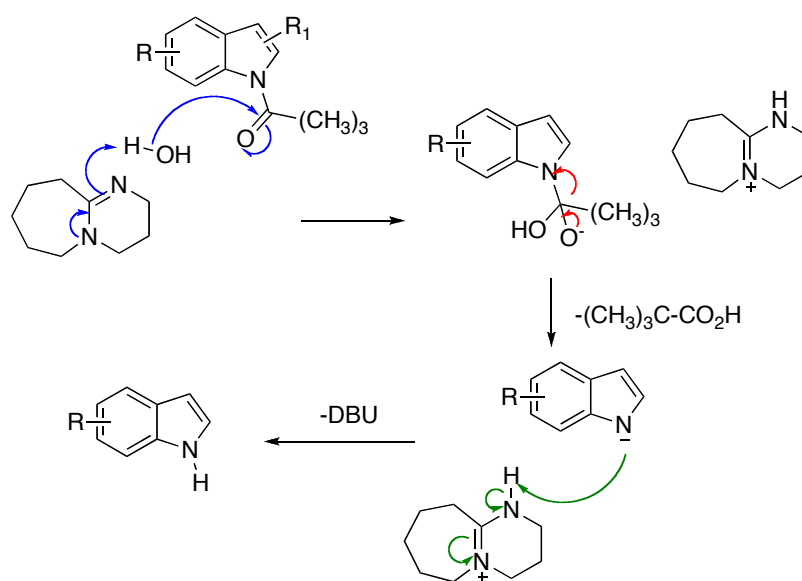
Es especialmente interesante la completa quimioselectividad observada en presencia de otras funciones sensibles a la hidrólisis como los grupo de pivaloilamida (compuesto **82**) y éster del (compuesto **83**).

También extendimos nuestro estudio a la desprotección de los derivados de carbazol **70** y **72**, que tuvo lugar en condiciones similares a las utilizadas para los derivados de indol (esquema 4.3). Es interesante destacar la mayor resistencia a la hidrólisis del derivado de tetrahydrocarbazol **72**, que en este caso no puede atribuirse a factores estéricos y que probablemente se deba al carácter donador electrónico de los sustituyentes en las posiciones 2 y 3 del fragmento de indol.



Esquema 4.3

La reacción de desprotección tiene lugar probablemente a través de la generación de pequeñas cantidades de anión hidróxido tras la desprotonación por el DBU de moléculas de agua presentes en el tetrahidrofurano, como se muestra en el esquema 4.4. Es de suponer que en este medio de reacción el anión hidróxido sea un nucleófilo más potente que en agua o alcoholes, por estar menos solvatado. La adición del hidróxido al grupo carbonilo del fragmento de pivalóilo conduce al correspondiente intermedio tetraédrico, que evoluciona por eliminación de una molécula de ácido 2,2-dimetilacético, para dar el anión del indol desprotegido, el cual es finalmente protonado por la molécula de DBUH<sup>+</sup> generada en la primera etapa.



Esquema 4.4

En resumen, de este estudio se concluye que el tratamiento con DBU en THF constituye un buen procedimiento de desprotección de *N*-pivaloilindoles y *N*-pivaloilcarbазoles, y es compatible con funciones sensibles a condiciones reductoras, básicas e hidrolíticas. Esta reacción es también adecuada para la preparación de intermedios sintéticos de la welwistatina como hemos indicado en apartados anteriores.



## **5. PARTE EXPERIMENTAL**





## INFORMACIÓN GENERAL

Los **puntos de fusión** se han determinado en un microscopio de platina calentadora tipo Kofler de la empresa Reichert, modelo 723, y figuran sin corregir.

Los **análisis elementales cuantitativos** por combustión de carbono, hidrógeno y nitrógeno se han realizado en el Servicio de Microanálisis Elemental de la Universidad Complutense, utilizando un analizador elemental Leco CHNS 932.

Los espectros de absorción en el **infrarrojo** se han registrado empleando un espectrofotómetro de transformada de Fourier modelo Perkin Elmer Paragon 1000. Las muestras se prepararon en forma de comprimidos (bromuro potásico), o bien en forma de película, preparada por evaporación de unas gotas de una disolución de la muestra sobre una ventana de cloruro sódico.

Los estudios de **espectrometría de resonancia magnética nuclear** se han realizado en el Servicio de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad Complutense y se ha utilizado un instrumento Bruker AC-250 (posteriormente Bruker AM-250), que opera a 250 MHz para  $^1\text{H}$ -RMN y 63 MHz para  $^{13}\text{C}$ -RMN. Las asignaciones marcadas con \* son intercambiables.

Para el seguimiento de las reacciones por **cromatografía en capa fina** se emplearon placas Scharlau Cf-530 o Macherey-Nagel AlugraM Sil G/UV<sub>254</sub>, con indicador fluorescente, utilizando para visualizar las manchas una lámpara Camag UV-II (254 y 366 nm).

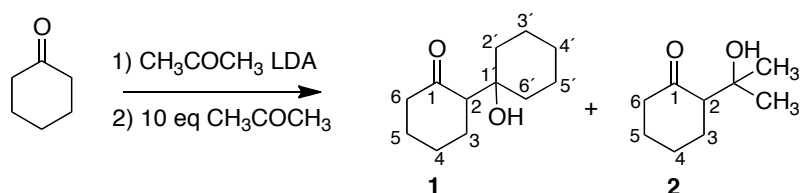
Las separaciones **por cromatografía líquida** preparativa se llevaron a cabo en columnas de gel de sílice SDS 60 ACC o Scharlau Ge 048 y óxido de aluminio activo neutro (0.063-0.200 mm, 70-230 mesh ASTM) Merk 90.

Todos los **reactivos** empleados son de procedencia comercial (Fluka, Aldrich, Alfa, Acros, Merck, Panreac, Probus) y en su mayoría se han empleado sin purificar. Los disolventes se han purificado y secado por los procedimientos habituales. La expresión "éter de petróleo" se refiere a la fracción de punto de ebullición 40-60 °C.

## 5.1- INTENTOS DE PREPARACIÓN DEL ESQUELETO TETRACÍCLICO DE LAS WELWISTATINAS A TRAVÉS DE UNA SECUENCIA ADICIÓN DE MICHAEL/ACOPLAMIENTO INTRAMOLECULAR

### 5.1.1. SÍNTESIS DE 2-ALQUENILIDENCICLOHEXANONAS

#### Síntesis de 2-(2'-hidroxi-2'-propil)ciclohexanona.



Sobre 20 mL de THF a 0 °C se añaden 6.87 mL de Buli 1.6 M en hexano (1.05 eq, 11 mmol) y 1.5 mL de diisopropilamina recién destilada (1.05 eq, 11 mmol). La disolución resultante se deja agitando a 0 °C durante 30 minutos y a continuación, se añade ciclohexanona (1g, 10.2 mmol, 1.05 mL) a la misma temperatura y se deja durante 30 minutos más para asegurarnos que se forma completamente el enolato. La mezcla de reacción se enfría a -78 °C, se le añade 12.6 mL de acetona (10 eq) y se deja a esta temperatura durante una hora y media. Cuando la reacción ha finalizado se añade una solución saturada de cloruro amónico (50 mL), se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 100 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando una mezcla de acetato de etilo:éter de petróleo (1:6), obteniéndose 0.3 g del compuesto **1** (15%) y 1.12 g del compuesto **2** (70%), ambos como aceites incoloros.

**Datos del compuesto 1:**

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250MHz) δ: 3.64 (s, 1H, OH); 2.40-2.20 (m, 3H, H-2 y 2H-6); 2.20-2.00 (m, 2H); 1.9-1.8 (m, 1H); 1.75-1.45 (m, 8H); 1.43-1.25 (m, 3H), 1.25-1.00 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 215.7 (CO); 71.3 (C1'); 58.4 (C-2); 43.3 (C-6); 35.5, 32.7, 28.5, 27.8, 25.4, 24.9, 21.1, 20.8 ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 3516 (OH); 1694 (CO) cm<sup>-1</sup>

**Análisis elemental:**

Calculado para C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> (M = 192.29)	%C 73.43	%H 10.27
Experimental	%C 73.57	%H 10.08

**Datos del compuesto 2:**

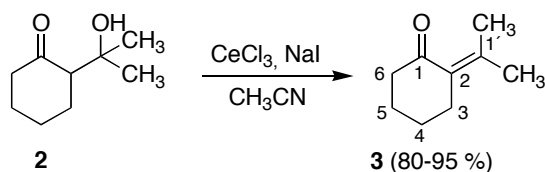
**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250MHz) δ: 3.9 (s, 1H, OH); 2.37-2.17 (m, 3H, H-2 y 2H-6); 2.17-2.00 y 2.00-1.17 (2 x m, 3H, H-4 y 2H-3); 1.7-1.3 (m, 3H, H-4 y 2H-5); 1.15 (s, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 215.4 (CO); 71.7 (CCH<sub>3</sub>); 59.3 (C-2); 42.9 (C-6); 29.4 (C-4); 27.9 (CH<sub>3</sub>); 27.4 (C-3); 25.2 (CH<sub>3</sub>); 24.9 (C-5) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 3509 (OH); 1696 (CO) cm<sup>-1</sup>

**Análisis elemental:**

Calculado para C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> (M = 156.12):	%C 69.19	%H 10.32
Experimental:	%C 69.28	%H 10.32

**Síntesis de 2-isopropilidenciclohexanona (3)**

Una suspensión de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (3.2 eq, 17.8 g) y NaI (3.2 eq, 6.7 g) en acetonitrilo (210 mL) se agita durante 24 h a reflujo. Después de enfriar la mezcla, se añade el alcohol **2** (2.23g, 14 mmol) y se pone a reflujo durante tres horas. Pasado ese tiempo, la mezcla de reacción se diluye con éter y se trata con HCl 0.5 N hasta que la suspensión se disuelve. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con éter (3 x 100 mL). El conjunto de fases orgánicas se lava con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 100 mL) y NaCl (2 x 100 mL), se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora, obteniéndose 1.82 g (93 %) de **3**, en forma de un aceite amarillo.

La muestra analítica fue purificada mediante cromatografía en gel de sílice empleando una mezcla de acetato de etilo:éter de petróleo (1:5)

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250MHz)  $\delta$ : 2.5-2.37 (m, 2H, H-3); 2.4 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H, H-6); 1.95 (t,  $J = 2.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1.85-1.73 y 1.65-1.55 (2 x m, 4H, H-4 y H-5); 1.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 205.1 (CO); 142.5 (C-2); 132.8 (C-1'); 42.9 (C-6); 30.2 (C-3); 25.0 y 24.9 (C-4 y C-5); 23.4 y 22.4 (2 x  $\text{CH}_3$ ) ppm.

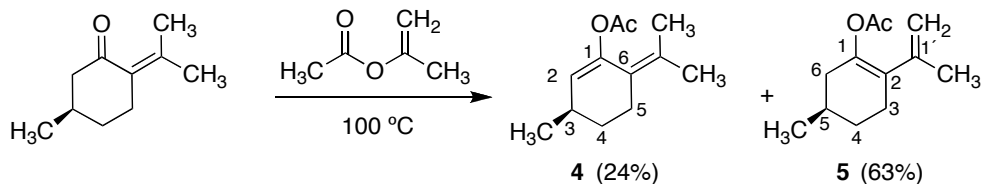
IR (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 2933, 1682 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

**Análisis elemental:**

Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}$  (M = 138.21)      %C 78.21      %H 10.21

Experimental      %C 78.15      %H 10.16

**Síntesis de (*R*)-acetato de 6-isopropiliden-3-metil-1-ciclohexen-1-ilo (**4**) y (*R*)-acetato de 2-isopropiliden-5-metil-1-ciclohexen-1-ilo (**5**).<sup>71</sup>**



Una disolución de pulegona (2-isopropiliden-5-metilciclohexanona) (1 g, 6.56 mmol) en acetato de isopropenilo (8.6 eq, 6.22 mL) y en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico (0.2 eq, 0.25 g) se calienta a reflujo (100 °C) durante 24 h. Transcurrido este tiempo se añade éter etílico (30 mL) y el crudo resultante se lava con una disolución saturada de cloruro sódico (20 mL) y con solución saturada de bicarbonato sódico (3 x 20 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente éter de petróleo y posteriormente se aumenta la polaridad hasta una mezcla 1:20 (acetato de etilo:éter de petróleo). Se obtienen 0.31 g (24%) de **4** y 0.80 g (63%) del compuesto **5**.

*Datos de 4 (asignado en la mezcla de isómeros)*

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250MHz) δ: 5.10 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-2); 2.55-2.30 (m, 1H, H-3); 2.22-2.08 (m, 2H, H-5); 2.07 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) 1.9-1.75 (m, 1H, H-4); 1.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) 1.30-1.10 (m, 1H, H-4); 0.95 (d, *J* = 7.05 Hz, 3H, C<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 169.6 (COO); 146.9 (C-1); 127.5 (C-1'); 124.6 (C-6); 123.9 (C-2); 31.8 (C-4); 30.8 (C-3); 27.87 (C-5); 23.1 y 22.3 (C-2'); 21.7 (COOCH<sub>3</sub>); 21.4 (C<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>71</sup> Sato, T.; Tada, M.; Takahashi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, 52, 3129-3130.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1761 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

*Datos de 5 (asignado en la mezcla de isómeros)*

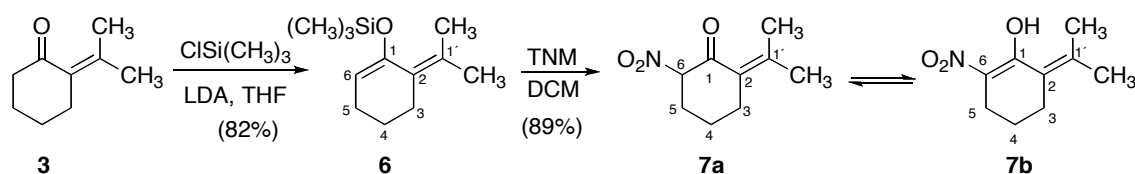
**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 250MHz)  $\delta$ : 4.80 (c,  $J = 1.5$  Hz, 1H, H-2'); 4.72-4.69 (m, 1H, H-2'); 2.22-2.08 (m, 3H, 2 H-3 y H-4); 1.97 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ); 1.90-1.55 (m, 3H, H-4, H-5, H-6); 1.7-1.55 (m, 1H, H-6); 1.72 (s, 3H,  $=\text{CCH}_3$ ); 1.30-1.10 (m, 1H, H-6); 0.91 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H,  $\text{C}_5\text{-CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 169.7 (COO); 142.8 (C-1'); 141.9 (C-1); 126.3 (C-2); 113.4 (C-2'); 36.1 (C-4); 30.9 (C-6); 29.4 (C-5); 28.2 (C-3); 22.2 ( $\text{CCH}_3$ ); 21.6 ( $\text{COOCH}_3$ ); 21.4 ( $\text{C}_5\text{-CH}_3$ ) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1760 (CO)  $\text{cm}^{-1}$



### Síntesis de 2-isopropiliden-6-nitrociclohexanona (**7**)



A una disolución de LDA (1.2 eq, 2.5 mL) en 10 mL de THF anhidro recientemente preparado, a  $-78^\circ\text{C}$  y en atmósfera de argón, se añade lentamente la cetona **3** (0.370 g, 2.68 mmol) en 3 mL de THF. La disolución amarilla resultante se agita durante 30 min y a continuación se añade cloruro de trimetilsilileter (0.64 mL, 1.9 eq, 5.0 mmol). Después de agitar 2 h más a esa misma temperatura, la mezcla se adiciona sobre una solución saturada de NaCl (2 mL) a  $-78^\circ\text{C}$  y se extrae con hexano (3 x 10 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a vacío obteniéndose un 0.46 g (82 %, calculado sobre el crudo de reacción) del compuesto **6**, que se emplea inmediatamente en la siguiente reacción sin previa purificación, debido a su inestabilidad, tras comprobar su obtención por  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN.

A una disolución del trimetilsililenoléter **6** (0.3 g, 1.4 mmol) en DCM anhidro (10 mL) y atmósfera de argón, se añade tetranitrometano (TNM) (1.1 eq, 0.19 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 5 horas, hasta la completa desaparición del Compuesto de partida. Cuando la reacción finaliza, ésta se diluye con DCM y se lava con agua hasta que la solución acuosa queda incolora. El conjunto de fases orgánicas se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando una mezcla de acetato de etilo:éter de petróleo (1:8). Se obtiene 0.23 g (89%) de **7** en forma de un aceite amarillo.

**Datos del compuesto 6:**<sup>72</sup>

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250MHz)  $\delta$ : 4.93 (t,  $J$  = 4.2 Hz, 1H, H-2); 2.31 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H, H-5); 2.14 (c,  $J$  = 5.8 Hz, 2H, H-3); 1.70-1.55 (m, 2H, H-4); 2.0 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.17 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz)  $\delta$ : 150.4 (C-1); 128.1 (C-2); 127.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 108.5 (C-6); 29.1 (C-4); 25.10 y 23.7 (C-3 y C-5); 23.7 y 23.5 (2 x CH<sub>3</sub>); 0.48 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**Datos del compuesto 7:**

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)  $\delta$ : 5.13 (dd,  $J$  = 10.35 y 6.7 Hz, 1H, H-6); 2.75-2.60 (m, 1H, H-3 *oxo*); 2.60 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H, H-3 *enol*); 2.5-2.28 (m, 5H, 2H-5 *oxo*, 2H-5 *enol* y H-3 *oxo*); 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub> *enol*); 2.05-1.85 y 1.75-1.60 (2m, 4H, H-4 *oxo-enol*); 1.98 (sa, 3H, CH<sub>3</sub> *oxo*); 1.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub> *enol*); 1.79 (sa, 3H, CH<sub>3</sub> *oxo*) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz)  $\delta$ : 191.1 (C-1 *oxo*); 172.6 (C-1 *enol*); 152.0 (C-2 *enol*); 149.7 (C-2 *oxo*); 129.7 (C-1' *oxo*); 125.1 (C-1' *enol*); 124.6 (C-6 *enol*); 93.0 (C-6 *oxo*); 30.0 (C-5 *oxo*); 29.3 (C-5 *oxo*); 28.1 (C-5 *enol*); 25.7 (CH<sub>3</sub> *enol*); 25.4 (CH<sub>3</sub> *enol*); 25.4 (C-3 *enol*); 23.8 (CH<sub>3</sub> *oxo*); 23.1 (CH<sub>3</sub> *oxo*); 21.8 (C-4 *enol*); 21.5 (C-4 *oxo*) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 3460 (OH), 1692 (CO), 1556 y 1402 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>

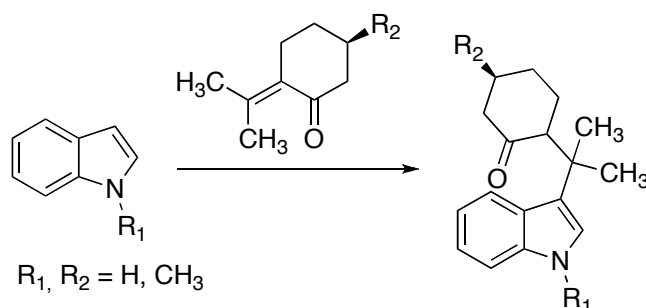
**Análisis elemental:**

Calculado para C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> (M = 183.20):	%C 59.00	%H 7.15	%N 7.65
Experimental	%C 58.92	%H 6.83	%N 7.46

<sup>72</sup> La numeración de **6** no corresponde con la sistemática para facilitar su comparación con los siguientes compuestos.

### 5.1.2. ADICIONES DE MICHAEL DE INDOLES A 2-ALQUENILIDENCICLOHEXANONAS

#### Procedimiento general para la obtención de los aductos de Michael:

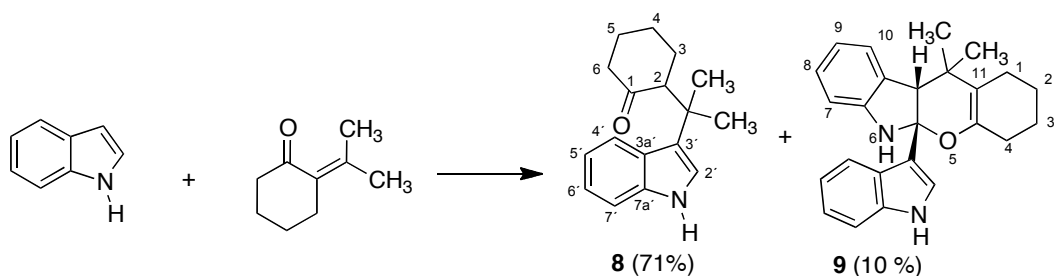


#### MÉTODO A

A una disolución del derivado de indol correspondiente (4 mmol) en etanol absoluto (11 mL) se le adiciona la isopropilidenciclohexanona (1 eq) y yodo (0.1 eq). La mezcla de reacción se agita en un matraz abierto durante 24 h hasta la completa desaparición de los reactivos. Cuando la reacción ha finalizado, se añade 10 mL de diclorometano y se lava la fase orgánica con una disolución de tiosulfato sódico al 5% (5 mL x 3). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida, obteniéndose un crudo de reacción que es purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo (1:7)

#### MÉTODO B.

Una mezcla del derivado de indol (1 mmol), isopropilidenciclohexanona **3** (1 eq) y ácido *p*-toluenosulfónico (0.1 eq) en etanol absoluto (2 mL) se irradia con ultrasonido en un matraz abierto hasta la completa desaparición del indol de partida (3 h). La mezcla de reacción se diluye con DCM (2 mL), se lava con agua (3 x 5 mL) y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose el compuesto de adición de Michael. El crudo de reacción que es purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo (1:7)

**Reaccion del indol con Isopropilidenciclohexanona.***Datos de la reacción (Método A)*

Indol: 0.5 g, 4.2 mmol.

Isopropilidenciclohexanona: 0.58 g, 4.2 mmol.

Yodo: 0.11 g, 0.42 mmol.

Etanol absoluto 10 mL.

Tiempo de reacción: 24 h

Rendimiento: 770 mg (71%) de **8** como un sólido blanco y 79 mg (10%) de **9** como un aceite naranja.

*Datos del compuesto 8:*

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250MHz) δ: 8.06 (s, 1H, NH); 7.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-7'); 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-4'); 7.22 (td, *J* = 7 y 1.1 Hz, 1H, H-6'); 7.12 (td, *J* = 7 y 1.1 Hz, 1H, H-5'); 6.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-2'); 3.18 (dd, *J* = 12 y 4.7 Hz, 1H, H-2); 2.51-2.29 (m, 2H, H-6); 2.12-2.00, 1.91-1.40 (2m, 6H, H-3, H-4 y H-5); 1.69 y 1.57 (2s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 212.0 (CO); 136.1 (C-7a'); 124.3 (C-3'a); 124.0 (C-3'); 120.3, 120.1, (C-6'\* y C-2'\*); 117.7 (C-4'); 119.9 (C-5'); 110.4 (C7'); 56.8 (C-2); 43.3 (C-6); 35.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 29.6, 27.6 y 25.00 (C-3, C-4 y C-5); 25.8 y 22.2 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 3411 (NH), 2937, 1703 (CO) y  $738\text{ cm}^{-1}$

#### Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$  (M = 255.16):      %C 79.96      %H 8.29      %N 5.49

Experimental:      %C 79.70      %H 8.17      %N 5.45

**Punto de fusión:** 149-152 °C

#### Datos del compuesto 9:

**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 250MHz)  $\delta$ : 7.88 (s, 1H, NH); 7.64 (d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H, H-4'); 7.34 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H, H-7'); 7.25-7.05 (m, 4H, H-6', H-5', H-8 y H-10); 6.97 (s, 1H, H-2'); 6.8 y 6.71 (m, 2H, H-7 y H-9); 4.40 (sa, 1H,  $\text{N}_6\text{-H}$ ); 3.66 (s, 1H, H-10b); 2.3-1.55 (m, 8H, H-1, H-2, H-3 y H-4); 1.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 0.93 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

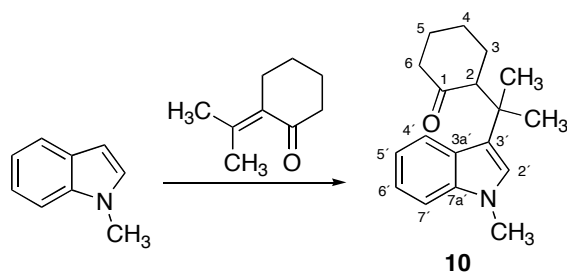
**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 150.4 (C-6a); 144.9 (C-11a); 137.0 (C-7a); 134.2 (C-4a); 129.1 (C-10a); 127.4, 121.7 y 119.23 (C-5'\* , C-6'\* y C-8\*); 126.5 (C-10); 125.2 (C-3a'); 121.3 (C3'); 120.9 (C-2'); 119.9 (C-4'); 117.7 (C-9); 111.0 (C-7'); 108.7 (C-7); 77.62 (C-5a); 65.8 (C-10b); 48.7 (C-11); 28.7 y 24.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 22.8, 22.7, 22.4 y 21.5 (C-1, C-2, C-3 y C-4) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 3408 (NH), 2927, 1483, 1456,  $739\text{ cm}^{-1}$

#### Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$  (M = 370.49):      %C 81.05      %H 7.07      %N 7.56

Experimental:      %C 81.19      %H 7.49      %N 7.30

**Síntesis de 2-[2-(*N*-metil-3'-indolil)-2-propil]ciclohexanona (**10**)***Datos de la reacción (Método A)*

1-Metilindol: 0.3 g, 2.28 mmol.

Isopropilidenciclohexanona: 0.31 g, 2.28 mmol.

Yodo: 58 mg, 0.23 mmol.

Etanol absoluto 5 mL.

Tiempo de reacción: 24 h

Rendimiento: 0.43 g de **10** (70%) como un sólido blanco.

*Datos de la reacción (Método B)*

Indol: 1 g, 7.6 mmol.

Isopropilidenciclohexanona: 1.05 g, 7.6 mmol, 1 eq.

*p*-TSA: 0.14 g, 0.76 mmol, 0.1 eq

Etanol absoluto 20 mL.

Tiempo de reacción: 3 h

Rendimiento: 1.74 g (85%)

**Punto de fusión:** 91-92 °C

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 7.80 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-4'); 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-7'); 7.27 (dt, *J* = 6.8 y 1 Hz, 1H, H-6'); 7.14 (dt, *J* = 8 y 1 Hz, 1H y H-5'); 6.88 (s, 1H, H-2'); 3.78 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.21 (dd, *J* = 12 y 4.2 Hz, 1H, H-2); 2.61-2.3 (m, 2H, H-6); 2.11-1.47 (m, 6H, H-3, H-4 y H-5); 1.69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

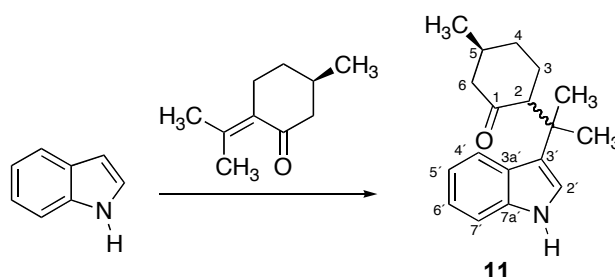
**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 213.4 (CO); 138.2 (C-7a'); 126.6 (C-2'); 126.2 (C-3a'); 124.0 (C-3'); 121.5 (C-4'); 121.4 (C-6'); 118.7 (C-5'); 109.9 (C-7'); 58.5 (C-2); 44.8 (C-6); 37.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 33.0 (NCH<sub>3</sub>); 31.3, 29.0 y 26.55 (C-3, C-4 y C-5); 27.6 y 23.7 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 2934, 1707 (CO) cm<sup>-1</sup>

**Análisis elemental:**

Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO (M = 269.38):      %C 80.26      %H 8.61      %N 5.20

Experimental:      %C 79.90      %H 8.43      %N 5.27

**Síntesis de (S) 2-(2'-indol-3"-il-2'-propil)-5-metilciclohexanona (11).***Datos de la reacción (Método B)*

Indol: 0.5 g, 4.2 mmol.

Pulegona: 0.65 g, 0.69 mL, 1 eq.

*p*-TSA: 77 mg, 0.42 mmol, 0.1 eq

Etanol absoluto 11 mL.

Tiempo de reacción: 5 h

Rendimiento: 1.10 g (97%) de **11** como un aceite amarillo de los dos diastereoisómeros en relación 1:1 que no pueden separarse tras cromatografía en gel de sílice.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 8.05 (s, 2H, 2 NH); 7.66 (m, 2H, 2H-4'); 7.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, 2H-7'); 7.07 (td, *J* = 7.0 y 1.1 Hz, 2H, 2H-6'); 6.98 (td, *J* = 7.0 y 1.1 Hz, 2H, 2H-5'); 6.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, 2H-2'); 2.99 (m, 2H, 2H-2); 2.44 (dd, *J* = 13 y 5.0 Hz, 1H, H-6); 2.22-2.10 (m, 2H, H-6 y H-5); 2.07-1.89 (m, 2H, 2H-6); 1.85-1.45 (m, 6H, 3H-3, 2H-4, H-5); 1.55, 1.53, 1.43, 1.42 (s, 12H, 4 CH<sub>3</sub>); 1.4-1.25 (m, 2H, H-3 y H-4); 1.2-0.97 (m, 1H, H-4); 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>); 0.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) ppm.



**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 214.1 y 212.9 (CO); 137.7 (2 C-7'a); 125.8 y 125.7 (C-3'a); 125.5 y 125.1 (C-3'); 121.8 y 121.7 (C-6'); 121.7 y 121.7 (C-2'); 121.4 y 121.3 (C4'); 119.3 y 119.2 (C-5'); 112.1 y 112.0 (C-7'); 57.6 y 57.4 (C-2); 53.0 y 51.02 (C-6); 37.5 y 36.9 ( $\underline{\text{C}}\text{CH}_3$ ); 36.9 (C-5); 35.2 (C-4); 32.86 (C-5); 31.82 (C-4); 29.91 (C-3); 27.86 y 27.26 (2  $\text{CH}_3$ ); 25.78 (C-3); 24.27 y 23.71 (2  $\text{CH}_3$ ); 22.7 y 19.9 ( $\underline{\text{CH}}_3\text{-C}_5$ ) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 3412 (NH) y 1702 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

**Análisis elemental:**

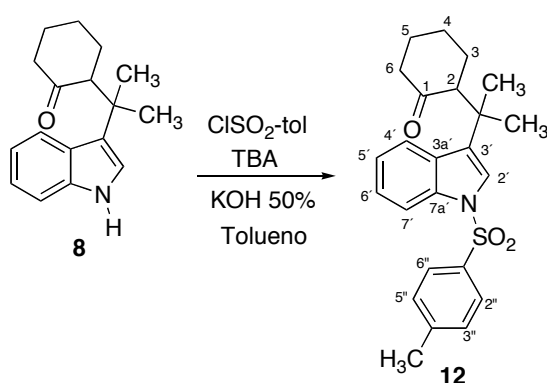
Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}$  (M = 269.38):      %C 80.26      %H 8.55      %N 5.20

Experimental:      %C 80.41      %H 8.48      %N 5.27

### 5.1.3.- ESTUDIO DE LA ESTRATEGIA BASADA EN UN ACOPLAMIENTO INTRAMOLECULAR A TRAVÉS DE UN CARBENOIDE DE RODIO INTERMEDIO

#### 5.1.3.1 Preparación de los precursores de los diazo derivados.

#### Síntesis de 2-[2-(*N*-tosil -3'-indolil)-2-propil]ciclohexanona (12).



Sobre un matraz que contiene 3.8 g del 2-(2-indol-3-il)propan-2-il)ciclohexanona (14.9 mmol) en tolueno (50 mL), se adiciona bisulfato de tetrabutilamonio (0.35 g, 1 mmol, 0.07 eq) y una solución al 50% de KOH en agua (19 mL). El matraz se tapa con un tubo de cloruro cálcico y se agita vigorosamente. A esta mezcla, se le añade una solución de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2.85 g, 14.9 mmol) en tolueno (5 mL) con una jeringuilla y se deja agitando durante 2h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se separa la fase orgánica, se lava con agua (10 mL) y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose 5.03 g (87%) de un sólido amarillo-blanquecino que no necesita mayor purificación.

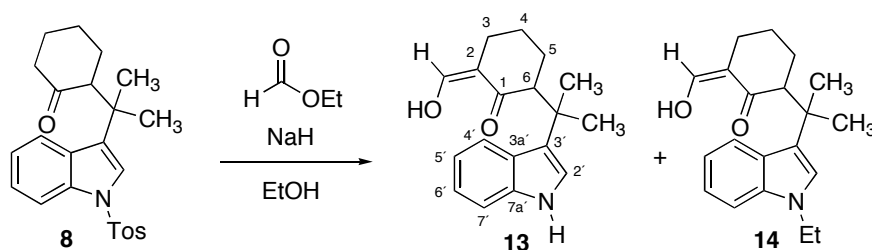
La muestra analítica fue purificada a través de una cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente una mezcla acetato de etilo/éter de petróleo (1:7).

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 8.03 (dd, *J* = 8.5 y 0.8 Hz, 1H, H-4'); 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-2" y H-6"); 7.67 (dd, *J* = 7.35 y 0.8 Hz, 1H, H-7'); 7.35 (s, 1H, H-2'); 7.30 (td, *J* = 7.35 y 1.2 Hz, 1H, H-6'); 7.25-7.19 (m, 3H, H-5', H-3", H-5"); 3.02 (dd, *J* = 12 y 4.9 Hz, 1, H-2); 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Tos); 2.35-2.29 (m, 2H, H-6); 2.07-1.99 y 1.74-1.26 (2m, 6H, H-3, H-4, H-5); 1.60 y 1.52 (2s, 2 CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR (NaCl)  $\bar{\nu}$ :** 2925, 1708 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

Experimental: %C 70.50 %H 6.49 %N 3.44

**Síntesis de (Z)-2-hidroximetilen-6-[2-(3'-indolil)-2-propil]ciclohexanona (**13**) y su etil derivado **14**.**



A una suspensión de NaH (0.58 g, 14 mmol, 10 eq) en THF anhidro (24 mL) se le añade una disolución del compuesto **8** (0.6 g, 1.4 mmol) en THF anhidro (24 mL). La mezcla resultante se agita durante cinco minutos; a continuación, el matraz se enfría a 0 °C y se le adiciona formiato de etilo (1 mL, 12 mmol, 8.6 eq). La suspensión se agita durante 1 hora a 0 °C y 3 horas a temperatura ambiente. Cuando han desaparecido los reactivos se añade metanol (5mL) y se acidifica hasta pH=1 con HCl 2M. Se separan las fases, y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 10 mL). El conjunto de fases orgánicas se lava con una solución saturada de NaCl, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando como mezcla de elución acetato de etilo-éter de petróleo (1:10) obteniéndose 0.29 g (70%) del compuesto **13** y 87 mg (21%) del compuesto **14**

*Datos del compuesto **13**:*

**Punto de fusión:** 92-92 °C

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250MHz) δ: 14.50 (=CHOH); 8.59 (d, J = 3.5 Hz, 1H, =CHOH); 7.99 (s, 1H, NH); 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-4'); 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-7'); 7.20 (dt, J = 8.0 y 1.2 Hz, 1H, H-6');

7.13 (dt,  $J = 8$  y  $1.2$  Hz, 1H y H-5'); 6.96 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H-2'); 3.24 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H-6); 2.33-2.08, 1.71-1.66 y 1.43-1.20 (3m, 6H, H-3, H-4 y H-5); 1.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz)  $\delta$ : 190.0 (C-1); 186.5 (=CHOH); 137.5 (C-7a'); 126.1 (C-3a'); 125.5 (C-3'); 122.2 (C-6'); 121.2 (C-4'); 121.1 (C-2'); 119.5 (C-5'); 111.9 (C-7'); 111.9 (C-2); 48.8 (C-6); 39.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 29.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 26.5 (C-5); 24.7 (C-4); 23.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 23.2 (C-3) ppm.

IR (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 3409 (OH), 2938, 1709 (CO) cm<sup>-1</sup>.

#### Análisis elemental:

Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (M = 283.36):      %C 76.26      %H 7.47      %N 4.94

Experimental:      %C 76.57      %H 7.50      %N 4.99

#### Datos del compuesto **14**:

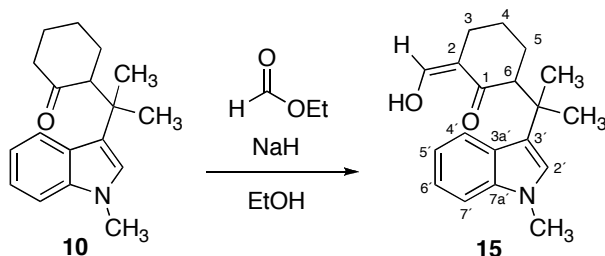
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250MHz)  $\delta$ : 15.00 (=CHOH); 8.60 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>OH); 7.80 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-4'); 7.37 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-7'); 7.24 (dt,  $J = 7.0$  y  $1.1$  Hz, 1H, H-6'); 7.11 (dt,  $J = 7.0$  y  $1.1$  Hz, 1H, H-5'); 6.87 (s, 1H, H-2'); 4.17 (c,  $J = 7.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.22 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H, H-6); 2.40-2.02, 1.75-1.63 y 1.43-1.15 (3m, 6H, H-3, H-4 y H-5); 1.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.48 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); 1.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

#### Análisis elemental:

Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> (M = 311.42):      %C 77.14      %H 8.09      %N 4.50

Experimental:      %C 77.01      %H 7.95      %N 4.54

### Síntesis de (Z)-2-hidroximetilen-6-[2-(*N*-metil-3'-indolil)-2-propil]ciclohexanona (15)



Sobre una suspensión de NaH (1.76 g, 40 mmol, 10 eq) en THF anhidro (50 mL) se adiciona una disolución del compuesto **10** (1.18g , 4.4 mmol) en THF anhidro (50 mL). La mezcla resultante se agita durante cinco minutos; a continuación, el matraz se enfría a 0 °C y se le adiciona formiato de etilo (3 mL, 37.8 mmol, 8.6 eq). La suspensión se agita durante 1 hora a 0 °C y 3 horas a temperatura ambiente. Cuando la reacción se ha completado se añade metanol (15 mL) y se acidifica hasta pH=1 con HCl 2M, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 20 mL). El conjunto de fases orgánicas se lava con una solución saturada de NaCl, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose 1.3 g (99 %) de **15** en forma de un aceite naranja.

La muestra analítica fue purificada mediante cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente una mezcla acetato de etilo/éter de petróleo (1:5)

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 8.63 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>OH); 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-4'); 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-7'); 7.29 (dt, *J* = 6.8 y 1 Hz, 1H, H-6'); 7.16 (dt, *J* = 6.8 y 1 Hz, 1H, H-5'); 6.85 (s, 1H, H-2'); 3.80 (s, 1H, N-CH<sub>3</sub>); 3.28 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-6); 2.41-2.11 (m, 2H, H-3); 1.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.72 (dd, *J* = 7.6 y 2.6 Hz, 1H, H-5); 1.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). y 1.48-1.20 (m, 3H, H-5 y 2 H-4) ppm.

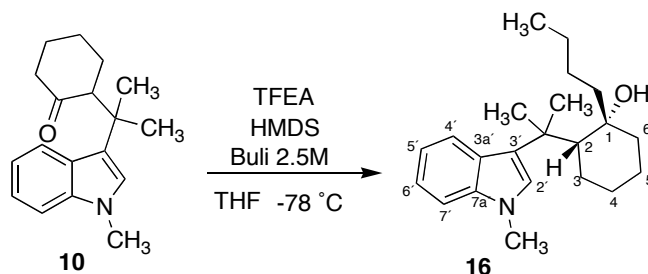
**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 190.1 (C-1); 186.3 (=CHOH); 138.2 (C-7'a); 126.6 (C-3'a); 126.0 (C-2'); 124.0 (C-3'); 121.8 (C-6'); 121.3 (C-4'); 118.9 (C-5'); 111.9 (C-2); 109.9 (C-7'); 48.9 (C-6); 39.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 33.1 (N-CH<sub>3</sub>); 30.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 26.6 (C-3); 24.8 (C-5\*); 23.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ) y 23.3 (C-4\*) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 2932, 1620 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Análisis elemental:**

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (M = 297.39):	%C 76.73	%H 7.80	%N 4.71
Experimental:	%C 76.87	%H 7.62	%N 4.87

### Síntesis de (1*R*\*, 2*S*\*)-1-butil-2-[2-(*N*-metil-3'-indolil)-2-propil]ciclohexanol (**16**)



A un matraz con atmósfera inerte de nitrógeno se añade THF anhidro (20 mL) y hexametildisilazano (0.5 mL, 2.3 mmol, 1.1 eq). A continuación, se enfría a 0 °C y se adiciona BuLi 2.5 M en hexano (9 mL, 2.2 mmol, 1.05 eq). Después de 10 minutos, la solución resultante se enfría a -78 °C y se añade una solución de la cetona **10** (0.581 g, 2.1 mmol) en THF anhidro (20 mL), gota a gota durante 20 minutos. Cuando finaliza la adición, se deja agitando durante 30 minutos más a la misma temperatura y después se añade rápidamente 2,2,2-trifluoroacetato de trifluoroetilo (TFEA) (0.31 mL, 2.3 mmol, 1.1 eq). Pasados 10 minutos, la mezcla de reacción se diluye con 100 mL de éter etílico y se lava con 50 mL de una solución acuosa al 5% de ácido clorhídrico y 50 mL de una solución saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida obteniéndose 0.68 g (97%) de **16** como un sólido que se recrystaliza en metanol.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-4'); 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-7'); 7.22 (td, *J* = 8.0 y 1.2 Hz, 1H, H-6'); 7.10 (td, *J* = 8.0 y 1.2 Hz, 1H, H-5'); 6.80 (s, 1H, H-2'); 3.76 (s, 1H, N-CH<sub>3</sub>); 2.31 (dd, *J* = 11.9 y 3.3 Hz, 1H, H-2); 1.91-1.12 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.8-0.6 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0.55 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.



**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 138.1 (C-7a'); 127.6 (C-3'); 126.8 (C-3a'); 125.3 (C-2'); 121.8 (C-4'); 121.4 (C-6'); 118.5 (C-5'); 109.8 (C-7'); 77.0 (C-1); 49.8 (C-2); 42.7 (C-6); 39.5 (C-5); 38.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 32.9 ( $\text{NCH}_3$ ); 31.0 ( $\text{CCH}_3$ ); 27.3 ( $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 27.3 ( $\text{CCH}_3$ ); 26.4 ( $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 24.7 (C-3); 23.5 ( $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 22.2 (C-4); 14.2 ( $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 3527 (OH), 2930, 1464  $\text{cm}^{-1}$ .

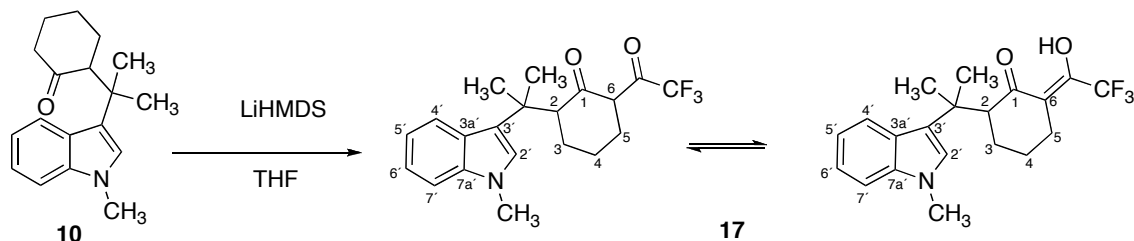
**Análisis elemental:**

Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}$  (M = 327.50):      %C 80.68      %H 10.16      %N 4.28

Experimental:      %C 80.53      %H 10.15      %N 4.41

**Punto de fusión:** 77-79 °C

### Síntesis de 2-[2-(*N*-metil-3'-indolil)-2-propil]-6-trifluoroacetilciclohexanona (**17**)



Sobre un matraz de fondo redondo, en el que se ha hecho atmósfera de nitrógeno, se añade THF anhidro (10 mL) seguido de hexametildisilazida de litio 1 M (1.76 mL, 1.76 mmol, 1.1 eq), y se enfría a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Al cabo de 10 minutos, se añade gota a gota durante 20 minutos una solución de la cetona **10** (0.451 g, 1.68 mmol) disuelta en 10 mL de THF anhidro. Cuando la adición finaliza, la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos más a la misma temperatura y después se añade 2,2,2-trifluoroacetato de trifluoroetilo (TFEA) (0.25 mL, 1.8 mmol, 1.1 eq). Pasados 10 minutos, se diluye con éter etílico (75 mL) y se lava con 25 mL de una solución acuosa al 5 % de ácido clorhídrico y 25 mL de una solución saturada de cloruro sódico. Se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida obteniéndose un aceite que es purificado por cromatografía en gel de sílice empleando como mezcla de elución acetato de etilo-éter de petróleo (1:20). Se obtienen 0.39 g (64 %) de **17** en forma de un sólido marrón.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$ : 7.78 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H-4' *oxo-enol*); 7.37 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H-7' *oxo-enol*); 7.22 (td,  $J = 7.0$  y  $1.2$  Hz, 2H, H-6' *oxo-enol*); 7.14 (m, 2H, H-5' *oxo-enol*); 6.86 (s, 1H, H-2' *oxo*); 6.83 (s, 1H, H-2' *enol*); 4.10-4.00 (m, 1H, H-6 *oxo*); 3.80 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$  *enol*); 3.79 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$  *oxo*); 3.45-3.30 (m, 2H, H-2 *oxo-enol*); 2.60-2.45 (m, 1H, H-5 *enol*); 2.32-2.10 (m, 3H, H-5 *oxo-enol*); 1.95-1.30 (m, 8H, H-3 y H-4 *oxo-enol*); 1.80 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  *enol*); 1.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  *oxo*); 1.58 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  *oxo*); 1.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  *enol*) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz)  $\delta$ : 207.5 (C-1 *oxo*); 196.1 (C-1 *enol*); 177.8 (c,  $^2J = 38.4$  Hz, =C(OH)CF<sub>3</sub> *enol*)<sup>73</sup>; 138.2 (C-7a' *oxo*); 138.1 (C-7a' *enol*); 126.7 (C-2' *oxo*); 126.4 (C-3'a *enol*); 126.3 (C-2' *enol*); 125.9 (C-3'a *oxo*); 123.5 (C-3' *enol*); 123.0 (C-3' *oxo*); 121.8 (C-6'\* *enol*); 121.6 (C-6'\* *oxo*); 121.2 (C-4' *oxo*); 121.0 (C-4' *enol*); 119.0 (C-5'\* *enol*); 118.9 (C-5'\* *oxo*); 118.2 (c,  $^1J = 143.1$  Hz, CF<sub>3</sub> *enol*); 110.0 (C-7' *oxo*); 109.9 (C-7' *enol*); 108.3 (C-6 *enol*); 60.6 (C-6 *oxo*); 59.6 (C-2 *oxo*); 49.7 (C-2 *enol*); 40.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> *enol*); 37.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> *oxo*); 33.1 (N-CH<sub>3</sub> *oxo-enol*); 31.6 (C-3 *oxo*) 30.8 (C-5 *oxo*) 29.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> *enol*); 27.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> *oxo*); 26.2 (C-3 *enol*); 25.0 (C-4 *oxo*); 24.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> *enol*); 23.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> *oxo*); 22.9 (d,  $^4J = 1.5$  Hz, C-5 *enol*); 22.5 (C-4 *enol*) ppm.

**<sup>19</sup>F-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 235 MHz)  $\delta$ : -72.53 (d,  $J = 1$  Hz, CF<sub>3</sub> *enol*); -79.58 (s, CF<sub>3</sub> *oxo*)

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 3350 (OH), 2934, 1707 (CO), 1195, 1150 y 740 cm<sup>-1</sup>.

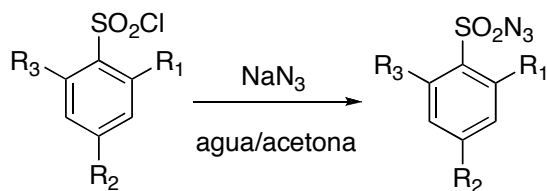
#### Análisis elemental:

Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (M = 365.39): %C 65.74      %H 6.07      %N 3.83

Experimental: %C 65.53      %H 6.15      %N 3.80

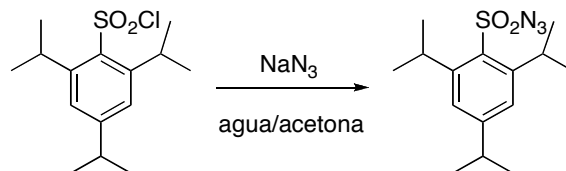
**Punto de fusión:** 58-59 °C

<sup>73</sup> El COCF<sub>3</sub> *oxo* no se observa

**5.1.3.2. Síntesis de las azidas.****Procedimiento general<sup>74</sup>**

Una solución de cloruro de arilsulfonilo adecuado en una mezcla de agua:acetona (1:1,6 mL/mmol) se agita en un matraz de fondo redondo en un baño de hielo durante 15-20 min. A continuación, se añade azida sódica (1.5 eq) y la reacción se monitoriza por TLC hasta que finaliza. Cuando termina, se evapora la acetona en el rotavapor sin calentar y el crudo resultante, se extra con diclorometano (3 x 5 mL/mmol). La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro sódico (10 mL/mmol), se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida. El aceite resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice.

<sup>74</sup> Ruppel, V. J.; Jones, J. E.; Huff, C. A.; Kamble, R. M. Chen, Y.; Zhang, X. P. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1995-1998.

**Obtención de 2,4,6-Triisopropilfenilsulfonilazida.**

Compuesto de partida: 2 g, 6.6 mmol.

Azida sódica: 0.65 g, 9.9 mmol, 1.5 eq.

Acetona/agua: (40:40) mL

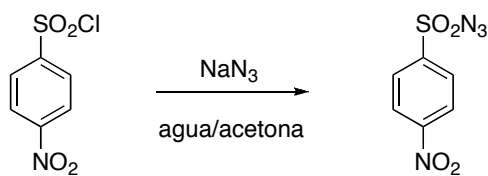
Tiempo de reacción: 5 h

Rendimiento: 1.77 g (87 %) aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)  $\delta$ : 7.24 (s, 2H, H-3,5), 4.08 (hept,  $J = 6.7$  Hz, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> sobre C-2,6), 2.96 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> sobre C-4), 1.32 (d, 4 x 3H,  $J = 6.7$  Hz, 4 CH<sub>3</sub>), 1.29 (d, 2 x 3H,  $J = 6.9$  Hz, 2 CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz)  $\delta$ : 155.2 (C-1); 151.3 (C-2 y C-6); 132.8 (C-4); 124.5 (C-3 y C-5); 34.7 (CH); 30.2 (CH); 25.1 (4 x CH<sub>3</sub> sobre C-2 y C-6); 23.8 (2xCH<sub>3</sub> sobre C-4) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 2120 (N<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>

**Obtención de 4-nitrofenilsulfonilazida**<sup>74</sup>

Compuesto de partida: 2 g, 9 mmol.

Azida sódica: 0.87 g, 13.5 mmol, 1.5 eq.

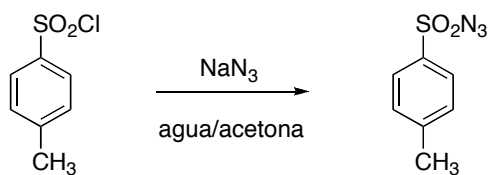
Acetona/agua: (54:54) mL

Tiempo de reacción: 4 h

Rendimiento: 1.62 g (79 %) aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$ : 8.46 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H-2,6), 8.17 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H-3,5) ppm.

IR (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 2143 ( $\text{N}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$

**Obtención de *p*-tolilsulfonilazida**

Compuesto de partida: 3 g, 16 mmol.

Azida sódica: 1.56 g, 24 mmol, 1.5 eq.

Acetona/agua: (47:47) mL

Tiempo de reacción: 5 h

Rendimiento: 2.82 g (91%) aceite incoloro.<sup>75</sup>

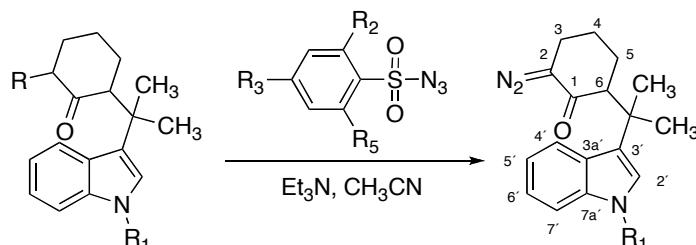
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-2,6); 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-3,5); 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 146.0, 135.1, 130.0, 127.2, 21.6 ppm.

IR (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 2128 (N<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>

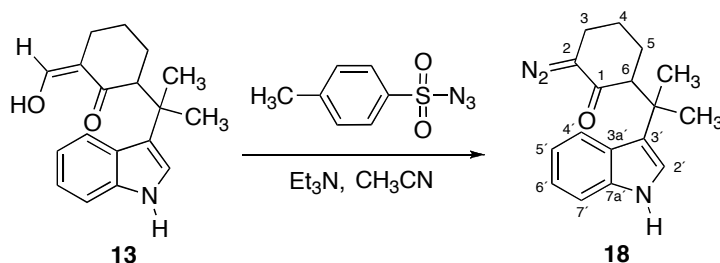
<sup>75</sup> Waser, J.; Hisanori Nambu, B.G.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11693-11712.

### 5.1.3.3. Procedimiento general de la síntesis de diazo derivados



Al aducto de Michael correspondiente disuelto en acetonitrilo seco (10 mL/mmol) se le adiciona trietilamina (2 eq). La disolución resultante, se enfría a 0 °C y se le añade 1.3 eq de la azida. A continuación, se retira el baño de hielo y se deja agitando durante 24 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución de hidróxido sódico 1 M (8 mL/mmol) sobre la mezcla de reacción y el disolvente se elimina a presión reducida a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se redissuelve en acetato de etilo y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 10 mL). El conjunto de fases orgánicas se lava con hidróxido sódico 1M (8 mL/mmol), agua (8 mL/mmol) y solución saturada de cloruro sódico (8 mL/mmol), se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como mezcla de elución acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) obteniéndose la diazocetona deseada.

### Síntesis de 2-diazo-6-[2-(3'-indolil)-2-propil]ciclohexanona (18)



Compuesto de partida: 0.12 g, 0.41 mmol.



Tiempo de reacción: 24 h.

Rendimiento: 94 mg (79 %) de **18** como un sólido amarillo.

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)  $\delta$ : 8.03 (sa, 1H, NH); 7.78 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, H-4'); 7.39 (dd,  $J$  = 8.0 y 0.67 Hz, 1H, H-7'); 7.21 (td,  $J$  = 7 y 1.07 Hz, 1H, H-6'); 7.12 (td,  $J$  = 7.1 y 1.1 Hz, 1H, H-5'); 6.97 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, H-2'); 3.1-2.98 (m, 1H, H-6); 2.75-2.6 (m, 1H, H-3); 1.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.82-1.26 (m, 5H, H-3, H-4 y H-5) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz)  $\delta$ : 197.3 (CO); 137.5 (C-7a'); 126.0 (C-3a'); 125.5 (C-3'); 122.1 (C-6'\*); 121.2 (C-2'\*); 121.0 (C-4a'); 119.5 (C-5'); 111.8 (C-7'); 65.7 (C-N<sub>2</sub>); 53.5 (C-6); 39.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 28.8 (CH<sub>3</sub>); 26.6 (C-3); 23.7 (CH<sub>3</sub>); 23.2 y 22.5 (C-4 y C-5) ppm.

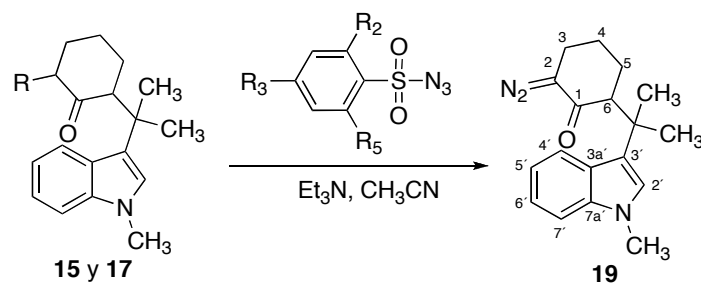
**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 2864 (C-H), 2081 (N<sub>2</sub>), 1710 (CO) cm<sup>-1</sup>.

**Análisis elemental:**

Calculado para C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O (M = 281.35):	%C 72.50	%H 6.81	%N 14.94
Experimental:	%C 72.70	%H 6.82	%N 14.94

**Punto de fusión:** 46-47 °C.

### Síntesis de 2-diazo-6-[2-(*N*-metil-3'-indolil)-2-propil]ciclohexanona (19)



Compuesto de partida: 0.25 g, 0.85 mmol.

Tiempo de reacción: 24 h.

Se obtienen en forma de aceites amarillos. Los rendimientos de la reacción quedan recogidos en la siguiente tabla en función de la azida utilizada.

R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	Masa (g)	Rto (%)
CHO	CH <sub>3</sub>	H	H	0.18	73
CHO	NO <sub>2</sub>	H	H	0.11	45
CHO	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	0.10	41
CF <sub>3</sub> CO	CH <sub>3</sub>	H	H	0.11	55

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-4'); 7.21 (dd, *J* = 7.8 y 1.1 Hz, 1H, H-7'); 7.13 (td, *J* = 8.1 y 1.05 Hz, 1H, H-6'); 6.99 (td, *J* = 6.87 y 1.2 Hz, 1H, H-5'); 6.69 (s, 1H, H-2'); 3.66 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 2.88 (dd, *J* = 10.6 y 6.1 Hz, 1H, H-6); 2.62-2.43, 1.70-1.13 (2m, 6H, H-3, H-4 y H-5); 1.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 197.3 (CO); 138.1 (C-7a'); 126.4 (C-3a'); 126.0 (C-2'); 123.9 (C-3'); 122.6 (C-6'); 121.3 (C-4'); 118.9 (C-5'); 109.8 (C-7'); 65.7 (C-N<sub>2</sub>); 53.5 (C-6); 39.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 33.0 (N-CH<sub>3</sub>); 30.0 (CH<sub>3</sub>); 26.7 (C-3); 23.7 (CH<sub>3</sub>); 23.2 y 22.5 (C-4 y C-5) ppm.

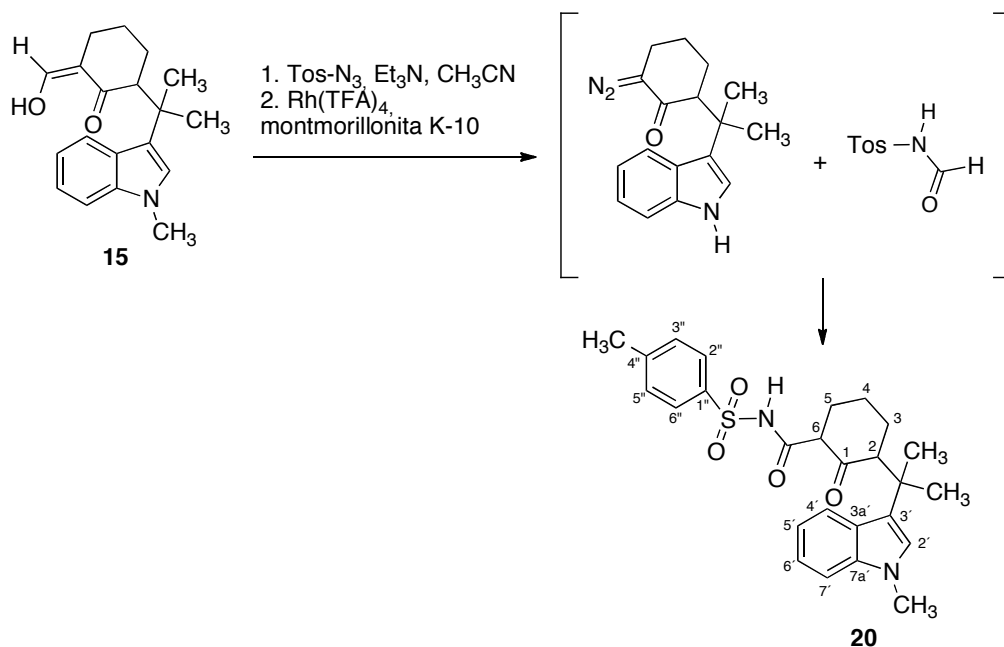
**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 2929, 2078 (N<sub>2</sub>), 1613 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Análisis elemental:**

Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$  (M = 295.38):      %C 73.19      %H 7.17      %N 14.23

Experimental:      %C 73.25      %H 7.19      %N 14.22

### Reacción del diazo derivado crudo con trifluoroacetato de rodio



En un matraz de fondo redondo, se flamean a vacío 10 g de montmorillonita K-10 durante 10-15 minutos. Cuando el sólido se ha enfriado, se suspenden en 100 mL de diclorometano seco bajo atmósfera inerte de argón. A la suspensión resultante se le añade tetrafluoroacetato de rodio (Rh (TFA)<sub>4</sub>) (10 mg, 0.4 % mol), seguido de la adición gota a gota, mediante un embudo de adición, de una solución de la  $\alpha$ -diazocetona (1.1 g, 3.74 mmol) disuelta en diclorometano seco (40 mL) durante 20 minutos. Inmediatamente después de acabar la adición, la mezcla de reacción se filtra a través de una pequeña cantidad de celite cubierta por un delgada capa de gel de sílice en su parte superior. La capa de filtración se lava con acetato de etilo (3 x 20 mL) y metanol (2 x 20 mL). El filtrado resultante se concentra a vacío y se purifica mediante columna en gel de sílice empleando como mezcla de elución un gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo desde 1:10 a 1:1, para obtener 1.13 g (65 %) del compuesto **20** como un aceite amarillo junto con trazas del compuesto **11**.

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 10.52 (s, NH); 7.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-3" y H-5"); 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-7'); 7.27 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-2" y H-6"); 7.15 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-4'); 7.14 (td, *J* = 7.2 y 1.2 Hz, 1H, H-6'); 6.95 (td, *J* = 6.9 y 1.2 Hz, 1H, H-5'); 6.72 (s, 1H, H-2'); 3.65 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.19 (dd, *J* = 12.8 y 5.4 Hz, 1H, H-6); 3.05 (dd, *J* = 12.0 y 4.4 Hz, 1H, H-2); 2.29 (s, 3H, TosCH<sub>3</sub>); 2.29-2.15, 2.83-1.26 (m, 6H, H-3, H-4 y H-5); 1.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 211.4 (C<sub>1</sub>=O); 168.4 (N-CO); 145.3 (C-4"); 138.1 (C-7a'); 136.1 (C-1"); 130.0 (C-5" y C-3"); 128.9 (C-2" y C-6"); 126.7 (C-2'); 125.8 (C-3a'); 123.0 (C-3'); 121.5 (C-6'); 121.1 (C-7'); 118.9 (C-5'); 110.0 (C-4'); 59.3 (C-2); 58.0 (C-6); 36.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 34.9, 32.1 y 25.7 (C-3, C-4 y C-5); 33.1 (N-CH<sub>3</sub>); 27.0 (CH<sub>3</sub>); 24.0 (CH<sub>3</sub>) y 22.1 (TosCH<sub>3</sub>) ppm.

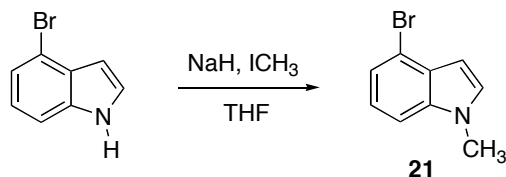
**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 3248 (NH); 1710 (CO); 1631 y 1157 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

#### Análisis elemental:

Calculado para C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (M= 466.59):	%C 66.93	%H 6.48	%N 6.00
Experimental:	%C 66.76	%H 6.45	%N 5.99

#### 5.1.4.- INTENTOS DE ACOPLAMIENTO INTRA- E INTERMOLECULAR CATALIZADO POR PALADIO.

##### Síntesis del *N*-metil-4-bromoindol (**21**)



Sobre una suspensión de hidruro sódico (0.391 g, 3.2 eq, al 60 % en aceite mineral) en THF seco (10 mL) y atmósfera inerte de argón, se añade a 0 °C, una solución del 4-bromoindol (1 g, 5.1 mmol) en THF seco (10 mL) durante dos minutos. La mezcla se deja a 0 °C 1 hora; transcurrido este tiempo, se añade yoduro de metilo (0.63 mL, 10.2 mmol, 2 eq) y se deja que la disolución alcance la temperatura ambiente durante 4 horas. Tras comprobar mediante TLC que la reacción ha terminado se añade una disolución de cloruro amónico saturada (10 mL), se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 10 mL) y la fase orgánica se evapora obteniéndose 1.07 g (99 %) de **21** en forma de un aceite amarillo.

La muestra analítica fue purificada mediante cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente una mezcla acetato de etilo/éter de petróleo (1:7)

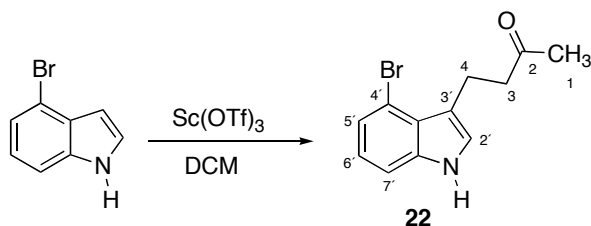
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 7.42 (dd, *J* = 7.4 y 0.7 Hz, 1H, H-5); 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-7); 7.17 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-6); 7.13 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-2); 6.65 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-3); 3.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 136.8 (C-7a); 129.2 (C-2); 128.9 (C-3a); 122.17 y 122.0 (C-5 y C-6); 114.6 (C-4); 108.3 (C-7); 101.0 (C-3); 32.9 (CH<sub>3</sub>) ppm.

IR (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 2923, 742  $\text{cm}^{-1}$

**Análisis elemental:**

Calculado para $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}$ (M = 210.07)	%C 51.46	%H 3.84	%N 6.67
Experimental:	%C 51.71	%H 4.03	%N 6.85

**Síntesis de 4-(4-bromoindol-3-il)-2-butanona (22)**

A una mezcla del 4-bromoindol (0.1 g, 0.5 mmol) y triflato de escandio (5% mol, 12.55 mg) en diclorometano anhidro (5 mL), se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a vacío y el crudo es purificado por cromatografía en gel de sílice empleando como mezcla de elución éter de petróleo/acetato de etilo (5:1), de este modo se asila el compuesto **22** (86.4 mg, 63 %) como un sólido blanco.

La muestra analítica fue purificada a través de una cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente una mezcla acetato de etilo/éter de petróleo (1:10).

**Punto de fusión:** 102-103 °C.

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 8.45 (s, 1H, NH); 7.30-7.34 (m, 2H, H-5' y H-7'); 7.06 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-2'); 6.99 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-6'); 3.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-3); 2.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-4); 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 208.7 (CO); 137.6 (C-7a'); 125.3 (C-3a'); 123.8 (C-5'); 123.7 y 122.8 (C-2' y C-6'); 116.09 (C-4'); 114.1 (C-3'); 110.5 (C-7'); 45.9 (C-3); 30.1 (C-4); 20.3 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1698 (CO) cm<sup>-1</sup>.

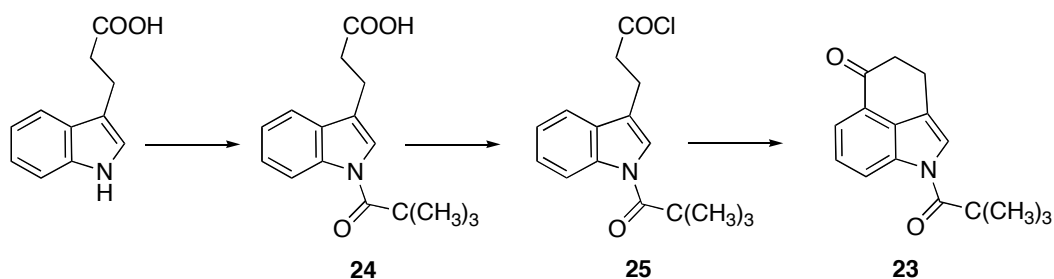
**Análisis elemental:**

Calculado para C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> BrNO (M = 266.13):	%C 54.16	%H 4.54	%N 5.26
Experimental:	%C 54.29	%H 4.32	%N 5.25

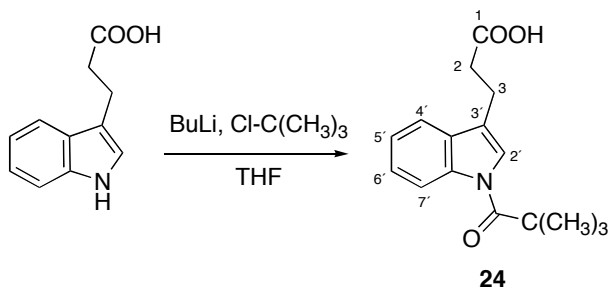


## 5.2. OBTENCIÓN DEL ESQUELETO CARBONADO DE LA WELWISTATINA A TRAVÉS DE UN PROCESO DOMINÓ MICHAEL/ALDOL/*N*-DESPROTECCIÓN.

### 5.2.1.- PREPARACIÓN DEL MATERIAL DE PARTIDA: CETONA DE KORNFELD



#### 5.2.1.1- Síntesis del ácido 3-(1'-pivaloil-3-indolil)propiónico (**24**).



A una disolución de ácido 3-(3-indolil)propiónico (2.5g, 13.2 mmol) en THF seco (75 mL) a -78 °C y bajo atmósfera inerte se añade una solución de butillitio 1.6 M en hexano (16.5 mL, 26.4 mmol, 2 eq) y tras 5 min de agitación, se añade cloruro de 2,2-dimetilpropionilo (1.6 mL, 26.4 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se mantiene 15 min a esta temperatura y a continuación, 15 min más a -50 °C y otros 15 min a -20 °C. Transcurrido este tiempo, se vierte sobre una disolución acuosa saturada de cloruro amónico (50 mL) y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 mL). La fase orgánica se seca con sulfato sódico y se evapora a presión reducida obteniéndose 3.587 (99 %) del compuesto **24** en forma de sólido blanco.

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 10.7 (sa, 1H, COOH), 8.52 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H-7'); 7.56 (s, 1H, H-2'); 7.49 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, H-4'); 7.36 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-6'); 7.19 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-5'); 3.06 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-2); 3.09 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-3); 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 179.4 (COOH); 177.2 (CO) 137.5 (C-7'a); 129.4 (C-3'a); 125.8 (C-4'); 123.8 (C-5'); 123.1 (C-6'); 120.1 (C-3'); 118.6 (C-2'); 118.0 (C-7'); 41.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 33.9 (C-2) 29.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 20.4 (C-3) ppm.

**IR (NaCl)  $\bar{\nu}$ :** 1689 (CO); 1707 (COOH)  $\text{cm}^{-1}$

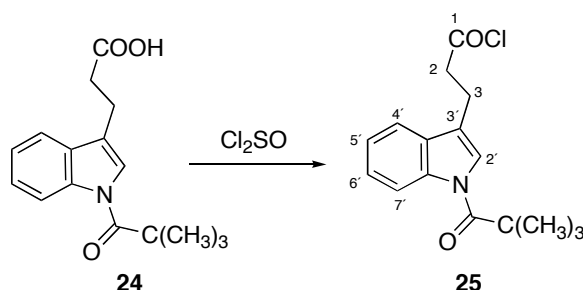
### Análisis elemental:

Calculado para  $C_{16}H_{19}NO_3$  (M = 273.33):    %C 70.31    %H 7.01    %N 5.12

Experimental: %C 70.04 %H 6.96 %N 5.16

**Punto de fusión:** 124-126 °C (Lit.<sup>76</sup> 126-127 °C)

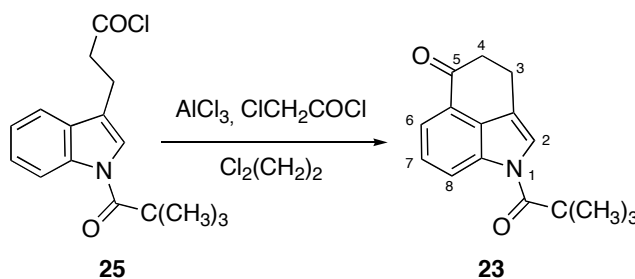
#### 5.2.1.2- Síntesis del cloruro de 3-(1'-pivaloil-3-indolil)propionilo (25).



<sup>76</sup> Teranishi, K.; Hayashi, S.; Nakatsuka, S.; Goto, T. *Synthesis*, **1995**, 506.

Una solución del ácido **24** (3.6 g; 13.18 mmoles) en cloruro de tionilo (4.9 mL, 67.7 mmoles, 5.1 eq) se agita durante veinte minutos en atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo el cloruro de tionilo se elimina por evaporación a presión reducida, obteniéndose 3.84 g (100%) del compuesto **25** en forma de una pasta de color marrón oscuro que se emplea en la siguiente reacción sin purificación.

IR (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1799 (COCl), 1685 (CON)  $\text{cm}^{-1}$ .

5.2.1.3- Ciclación del cloruro de 3-(1'-pivaloil-3-indolil)propionilo (**23**)<sup>76</sup>

A una suspensión de  $\text{AlCl}_3$  (7 g, 53 mmoles, 4 eq) en dicloroetano seco (88 mL) bajo atmósfera de argón, se adiciona cloruro de cloroacetilo (4.2 mL, 53 mmoles, 4 eq). Tras 5 minutos de agitación, esta suspensión se añade sobre una solución del compuesto **27** (3.36 g; 13.17 mmoles) disuelta en 1,2-dicloroetano seco (132 mL). Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, se añade una mezcla de hielo (15 mL) y DCM (15 mL) y la fase acuosa se extrae con DCM (2 x 15 mL). El conjunto de fases orgánicas se lava sucesivamente con agua (3 x 30 mL) y bicarbonato potásico al 10 %, se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora, obteniéndose 2.6 g (90 %) del compuesto **23** en forma de pasta marrón, lo suficientemente puro en  $^1\text{H}$ -RMN como para emplearse en la siguiente reacción, pero que puede purificarse en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo (1:4) para obtener un 60 % del compuesto puro como un sólido amarillo.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$ : 8.54 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-8); 7.73 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz, H-6); 7.6 (s, 1H, H-2); 7.43 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz, H-7); 3.22 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz, H-3); 2.88 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz, H-4); 1.52 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 197.7 (C-5); 177.5 ( $\text{NCO}$ ); 136.1 (C-8a); 133.9 (C-8b); 126.62 (C-7); 126.1 (C-5a); 123.1 (C-8); 121.6 (C-2); 119.9 (C-6); 116.5 (C-2a); 41.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 38.8 (C-4); 28.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 20.9 (C-3) ppm.

IR (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1685.5 (2 CO)  $\text{cm}^{-1}$

**Análisis elemental:**

Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  (M = 255.13):      %C 75.27      %H 6.71      %N 5.49

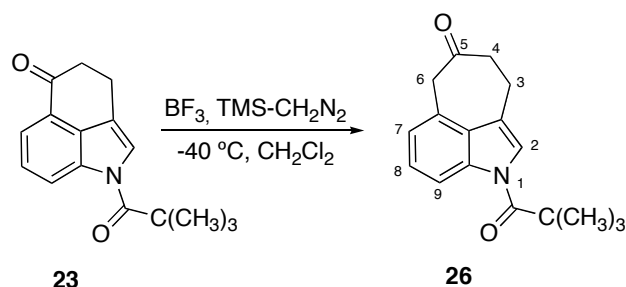
Experimental:      %C 74.97      %H 6.57      %N 5.60

**Punto de fusión:** 166-167 °C (Lit. 168-169 °C)

## 5.2.2- OBTENCIÓN DE DERIVADOS EXPANDIDOS Y FUNCIONALIZADOS EN POSICIÓN 11 DE LA CETONA DE KORNFELD

### 5.2.2.1- Expansión con trimetilsilidiazometano.

#### Síntesis de 1-(2',2'-dimetilpropionil)-3,4-dihidrociclohepta[cd]indol-5(6H)-ona (**26**).



Sobre una disolución del compuesto **23** (1.5 g; 5.88 mmoles) en diclorometano seco (15 mL) con ácido cloroacético (11.76 mmoles, 2 eq), se añade trifluoruro de boro eterato (1.12 mL, 8.82 mmoles, 1.5 eq); el sistema se pone inmediatamente a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  y transcurridos 5 minutos se le añade trimetilsilidiazometano (3.6 mL; 7 mmoles; 1.2eq) gota a gota durante 20 minutos. La reacción se agita durante 15 minutos más y a continuación se adiciona sobre una mezcla de agua-hielo (15 mL). La fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 20 mL) y el conjunto de fases orgánicas se lava con bicarbonato potásico al 10 % (3 x 20 mL), se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora, obteniéndose 1.26 g (80 %) del producto **26** como un sólido marrón. El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de este crudo mostró que el compuesto estaba lo suficientemente puro como para ser empleado en la siguiente reacción sin previa purificación. Debido a su inestabilidad en gel de sílice, cuando el crudo se purificó en columna eluyendo con una mezcla inicial de éter de petróleo/AcOEt (1:7) se obtuvieron 0.395 g de **26** (25 %) en forma de un sólido naranja.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$ : 8.17 (d, 1H,  $J = 8.06\text{ Hz}$ , H-9); 7.53 (s, 1H, H-2); 7.27 (t, 1H,  $J = 7.47\text{ Hz}$ , H-8); 6.99 (d, 1H,  $J = 8.03\text{ Hz}$ , H-7); 4.14 (s, 2H, H-6); 3.11 (m, 2H, H-3); 2.84 (m, 2H, H-4); 1.51 (s, 9-H,  $(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 208.2 (C-5); 177.2 (N-CO); 137.6 (C-9a) 128.3 (C-9b); 126.7 (C-8); 125.6 (C-6a); 123.8 (C-7); 121.6 (C-2); 121.4 (C-2a); 116.9 (C-9); 49.3 (C-6); 43.6 (C-4); 41.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 29.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 21.6 (C-3) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1694 (2 CO)  $\text{cm}^{-1}$

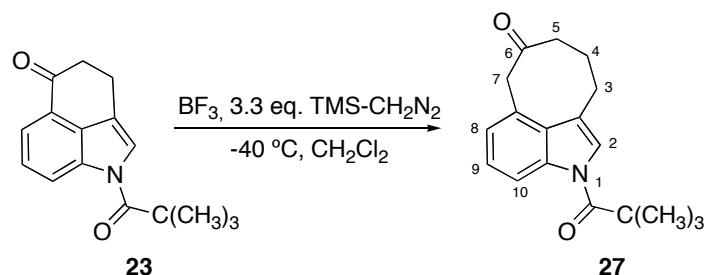
**Análisis elemental:**

Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  (M = 269.34):      %C 75.81      %H 7.11      %N 5.20

Experimental:      %C 75.78      %H 6.90      %N 5.07

**Punto de fusión:** 76-77 °C

### Síntesis de 1-(2',2'-dimetilpropionil)-3,4,5,7-tetrahidrocicloocta[cd]indol-6-ona (27).



A una solución del compuesto **23** (1.32 g, 5.17 mmoles) en diclorometano seco (15 mL) se le añade trifluoruro de boro eterato (2.7 mL, 21.15 mmoles, 4.1 eq) a temperatura ambiente e inmediatamente se introduce en un baño a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después de 5 min de agitación, se añade una solución 2 M de timetilsilildiazometano en Et<sub>2</sub>O (8.5 mL; 16.92 mmol; 3.3 eq), gota a gota, durante 20 minutos. La reacción se agita durante 15 minutos más y a continuación se adiciona sobre una mezcla de agua-hielo (15 mL). La fase acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL) y el conjunto de fases orgánicas se lava con bicarbonato potásico al 10%, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida, obteniéndose el producto de expansión **27** (1.34 g, 92%) como un sólido blanco.

La muestra analítica fue purificada mediante cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo (1:7)

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 8.47 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H-10); 7.57 (s, 1H, H-2); 7.26 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-9); 6.98 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H-8); 4.16 (s, 2H, H-7); 3.00 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, H-3); 2.53 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, H-5); 2.20 (m, 2H, H-4); 1.51 (s, 9-H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 221.3 (CO); 176.7 (NCO); 137.5 (C-10a); 128.8 (C-10b); 127.5 (C-7a); 125.6 (C-8); 125.3 (C-9); 123.1 (C-2); 120.7 (C-2a); 116.6 (C-10); 50.5 (C-7); 41.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 38.7 (C-5); 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 27.6 (C-4); 24.1 (C-3) ppm.



IR (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1695 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

**Análisis elemental:**

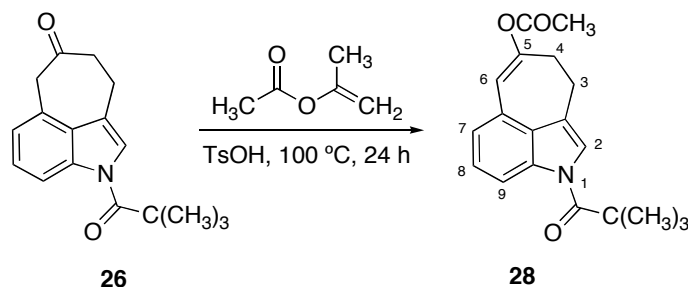
Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  (M = 283.36):      %C 76.29      %H 7.47      %N 4.94

Experimental:      %C 76.10      %H 7.23      %N 4.92

**Punto de fusión:** 143-145 °C.

### 5.2.2.2.- Estudios sobre la activación de la posición bencílica.

#### Preparación del acetato de enol del compuesto 26.



A una disolución del compuesto **26** (0.342 g, 1.27 mmol) en acetato de isopropenilo (1.2 mL, 11 mmol, 8.6 eq) se le añade ácido *p*-toluenosulfónico (0.04 g, 0.2 mmol, 0.17 eq). La mezcla de reacción se calienta a reflujo (100 °C) durante 24 h y transcurrido este tiempo, se añade éter etílico (30 mL); el crudo resultante se lava con solución saturada de cloruro sódico (20 mL) y solución saturada de bicarbonato sódico (3 x 20 mL). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0.316 g (80 %) del compuesto **28** en forma de un aceite marrón claro.

La muestra analítica fue purificada mediante cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo (1:8).

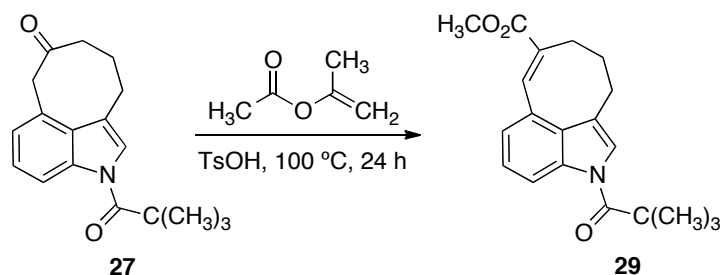
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 8.42 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H-9); 7.47 (s, 1H, H-2); 7.28 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-8); 7.04 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-7); 6.37 (s, 1H, H-6); 3.10 (m, 2H, H-4); 2.69 (m, 2H, H-3); 2.20 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 1.52 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 175.9 (N-CO); 168.9 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 150.6 (C-5); 136.5 (C-9a); 125.7 (C-8\*); 125.1 (C-9\*); 124.3 (C-9b); 123.6 (C-6a); 121.7 (C-2); 120.6 (C-2a); 118.9 (C-6); 116.5 (C-7); 40.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 33.0 (C-4); 24.7 (C-3); 21.4 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 20.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

**Análisis elemental:**

Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  (M = 311.37):      %C 73.29      %H 6.80      %N 4.50

Experimental:      %C 73.15      %H 6.81      %N 4.42

**Síntesis del acetato de enol del compuesto 29.**

Sobre una disolución del compuesto **27** (0.354g, 1.25 mmol) en acetato de isopropenilo (1.38 mL, 12.5 mmol, 9.9 eq) se añade ácido *p*-toluenosulfónico (0.047 g, 0.25 mmol, 0.2 eq). La mezcla de reacción se calienta a reflujo (100 °C) durante 24 h y transcurrido este tiempo, se añade éter etílico (30 mL) y el crudo resultante se lava con solución saturada de cloruro sódico (20 mL) y solución saturada de bicarbonato sódico (3 x 20 mL). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0.358 g (88%) del compuesto **29** en forma de un aceite marrón claro.

La muestra analítica fue purificada mediante cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo (1:8).

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)  $\delta$ : 8.46 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H-10); 7.48 (s, 1H, H-2); 7.26 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-9); 7.01 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-8); 6.54 (s, 1H, H-7); 3.00 (m, 2H, H-5); 2.41 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, H-3); 2.22 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.8 (m, 2H, H-4); 1.51 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

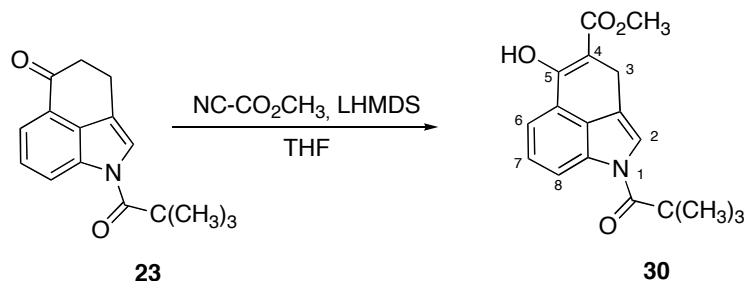
**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz)  $\delta$ : 176.6 (N-CO); 169.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 149.5 (C-6); 137.7 (C-10a); 128.2 (C-10b); 127.5 (C-7a); 124.9 (C-10)\*; 124.7 (C-9)\*; 123.0 (C-2); 121.4 (C-2a); 118.7 (C-7); 116.5 (C-8); 41.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 28.5 (C-5); 23.7 (C-4); 23.5 (C-3); 21.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1752 (COO); 1689 (NHCO, CO) cm<sup>-1</sup>.

**Análisis elemental:**

Calculado para C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> (M = 325.40):	%C 73.82	%H 7.12	%N 4.30
Experimental:	%C 73.94	%H 7.42	%N 4.29

**Síntesis de 1-(2',2'-dimetilpropionil)-5-hidroxi-3H-benzo[cd]indol-4-carboxilato de metilo (30).**



A una solución de LHMDS 1 M en THF (0.5 mL, 0.47 mmol, 1.2 eq.) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  en atmósfera de argón, se añade una solución en THF del compuesto **23** (100 mg, 0.39 mmol) gota a gota durante 20 minutos, y tras 30 minutos más de agitación, se adicionan 0.03 mL de cianoformiato de metilo (0.47 mmol, 1.23 eq.) y se deja subir la temperatura desde  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente durante 15-20 minutos. El contenido del matraz se vierte sobre una solución de cloruro amónico al 10 % y la fase acuosa se extrae con éter (3 x 0.5 ml/mmol). El conjunto de fases orgánicas se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/éter de petróleo (1:8), obteniéndose 0.106 g (87 %) del compuesto **30** en forma de un aceite amarillo.

**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$ : 12.82 (s, 1H, OH); 8.31 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz, H-8); 7.57 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz, H-6); 7.47 (t, 1H,  $J = 2.2$  Hz, H-2); 7.37 (t, 1H,  $J = 8.1$  Hz, H-7); 3.89 (s, 5H, H-3 y  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 1.54 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz) 177.5 (NCO); 173.6 (COO); 165.1 (C-OH); 143.0 (C-8a); 134.7 (C-5a); 129.9 (C-8b); 126.8 (C-2); 126.3 (C-7); 122.9 (C-2a); 120.0 (C-6); 115.8 (C-8); 96.0 (C-4); 51.8 ( $\text{COOCH}_3$ ); 40.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 29.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 21.8 (C-3) ppm.

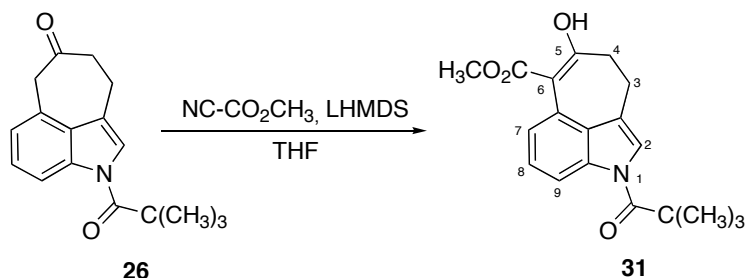
IR (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1686 y 1661 (2 CO)  $\text{cm}^{-1}$

**Análisis elemental:**

Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  (M = 313.35):      %C 68.99      %H 6.11      %N 4.47

Experimental:      %C 68.77      %H 6.03      %N 4.68

### Síntesis de 1-(2',2'-dimetilpropionil)-5-hidroxi-3,4-dihidrociclohepta[*cd*]indol-6-carboxilato de metilo (**31**)

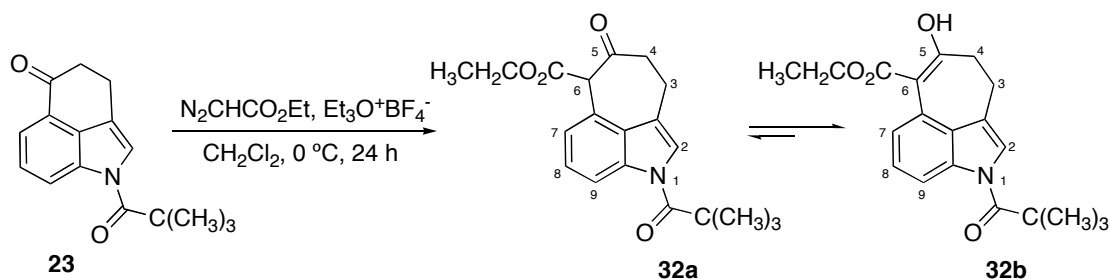


Sobre una solución de LHMDS 1 M en THF (0.23 mL, 0.23 mmol, 1.6 eq) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  en atmósfera de argón, se añade una solución en THF del compuesto **26** (52 mg, 0.19 mmol) gota a gota durante 20 minutos, y tras 30 minutos más de agitación, se adicionan 0.02 mL de cianoformiato de metilo (0.23 mmol, 1.23 eq). Se deja subir la temperatura desde  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente durante 15-20 minutos y el contenido del matraz se vierte sobre una solución de cloruro amónico al 10 %. La fase acuosa se extrae con éter (3 x 5ml) y el conjunto de fases orgánicas se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 55.6 mg (88%) del compuesto **31** en forma de un aceite amarillo.

**$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$ : 13.66 (s, 1H, OH); 8.52 (dd, 1H,  $J = 8.4$  y  $0.77$  Hz, H-9); 7.58 (s, 1H, H-2); 7.36 (t,  $J = 7.3$  Hz, H-8); 7.15 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz, H-7); 3.71 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3.32-2.71 (m, 4H, H-3 y H-4); 1.54 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

### 5.2.2.3- Expansión y funcionalización de **23** con diazoacetato de etilo

#### Síntesis del compuesto **32**



A una disolución en atmósfera inerte del compuesto **23** (0.6 g, 2.35 mmoles) en DCM seco (12 mL) a 0 °C se adiciona tetrafluoroborato de trietiloxonio<sup>77</sup> (0.9 g, 4.7 mmoles, 2 eq). Tras 5 minutos de agitación, se añade gota a gota diazoacetato de etilo (0.49 mL, 4 mmoles, 1.8 eq). La mezcla de reacción se agita durante 24 horas a esta temperatura y a continuación se añaden 10 mL de agua o de solución saturada de bicarbonato sódico<sup>78</sup> y se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente agitando durante, al menos, 4 horas. Después de separar la fase orgánica, la fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 10 mL); el conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. Se obtienen 0.722 g (90%) del compuesto **32** en forma de una pasta marrón. El espectro de <sup>1</sup>H-RMN de este crudo mostró que el compuesto estaba lo suficientemente puro como para ser empleado en la siguiente reacción sin previa purificación. Debido a su inestabilidad en gel de sílice, un intento de purificación en columna eluyendo con una mezcla de éter de petróleo/AcOEt (7:1) proporcionó 0.20 g (25 %) del compuesto **32** en forma de aceite amarillo.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 13.67 (s, 1H, OH *enol*); 8.39 (dd, 1H, *J* = 8.4 y 0.7 Hz, H-9 *oxo*); 8.28 (dd, 1H, *J* = 8 y 1.1 Hz, H-9 *enol*); 7.47 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz, H-2 *oxo*); 7.37 (s, 1H, H-2 *enol*);

<sup>77</sup> W. L. Mock and M. E. Hartman; *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 462.

<sup>78</sup> Cuando la reacción no se trata con agua o NaHCO<sub>3</sub> el tiempo suficiente, se obtienen intermedios que provienen de la reacción del compuesto **32** con el exceso del diazoacetato de etilo. Ver los datos correspondientes en la página 174.



7.33 (dd, 1H,  $J = 8$  y 1.1 Hz, H-7 *enol*); 7.27-7.15 (m, 1H, H-8 *oxo*); 7.18 (t, 1H,  $J = 8$  Hz, H-8 *enol*); 7.0 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz, H-7 *oxo*); 4.71 (s, 1H, H-6 *oxo*); 4.30-3.98 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> *oxo* y *enol*); 3.12-2.95 (m, 2H, H-4 y H-3 *oxo*); 2.95-2.85 (m, 2H, H-3 *enol*); 2.85-2.62 (m, 2H, H-4 *oxo* y H-3 *oxo*); 2.62-2.5 (m, 2H, H-4 *enol*); 1.38 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> *enol*); 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> *oxo*); 1.19 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> *enol*); 1.14 (t, 3H,  $J = 7.10$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> *oxo*) ppm.

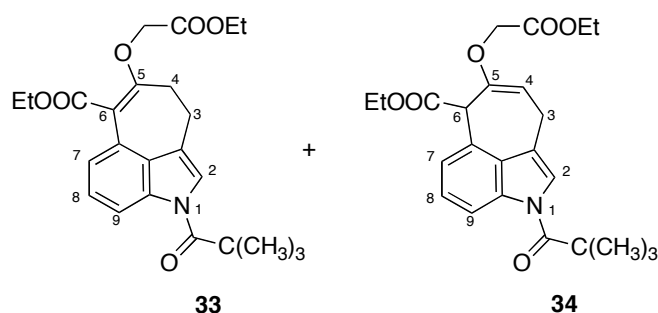
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz)  $\delta$ : 202.8 (C-5 *oxo*); 178.6 (C-5 *enol*); 177.3 (NCO *enol*); 177.2 (NCO *oxo*); 173.8 (COO *enol*); 169.5 (COO *oxo*); 137.9 (C-9a *enol*); 137.0 (C-9a *oxo*); 128.3 (C-9b *oxo*); 126.8 (C-8 *enol*); 126.7 (C-9b *enol*); 126.5 (C-8 *oxo*); 126.3 (C-6a *enol*); 125.6 (C-7 *oxo*); 124.8 (C-7 *enol*); 124.0 (C-6a *oxo*); 122.4 (C-2 *oxo*); 122.3 (C-2a *enol*); 121.6 (C-2 *enol*); 120.3 (C-2a *oxo*); 118.1 (C-9 *oxo*); 115.5 (C-9 *enol*); 101.4 (C-6 *enol*); 66.4 (C-6 *oxo*); 62.5 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> *oxo*); 61.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> *enol*); 42.9 (C-4 *oxo*); 41.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> *oxo*); 41.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> *enol*); 35.6 (C-4 *enol*); 29.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> *oxo*); 29.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> *enol*); 25.7 (C-3 *enol*); 20.6 (C-3 *oxo*); 14.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> *enol*); 14.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> *oxo*) ppm.

IR (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 3399 (OH); 1693 (NCO) cm<sup>-1</sup>.

#### Análisis elemental:

Calculado para C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> (M = 341.40):	%C 70.36	%H 6.79	%N 4.10
Experimental:	%C 69.99	%H 6.97	%N 3.96

Compuestos secundarios obtenidos en ausencia de agitación prolongada con agua básica:



*Datos del compuesto 33:*

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 8.3 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-9); 7.38 (s, 1H, H-2); 7.20 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-8); 6.91 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H-7); 4.28 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, C<sub>6</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4.16 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>COOEt); 3.86 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>); 2.93 (t, 2H, *J* = 4.6 Hz, H-3); 2.62 (t, 2H, *J* = 5.3 Hz, H-4); 1.42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.29 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.20 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, C<sub>6</sub>-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 175.8 (CON); 168.7 (OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et); 168.0 (C<sub>6</sub>-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 155.7 (C-5); 136.7 (C-9a); 125.1 (C-6a); 124.8 (C-9b); 124.4 (C-8); 120.9 (C-7); 120.6 (C-2a); 120.1 (C-2); 119.2 (C-6); 114.7 (C-9); 67.1 (CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 60.0 (C<sub>6</sub>-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 40.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 28.0 (C-4); 27.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 24.0 (C-3); 14.2 (CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 13.2 (C<sub>6</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1750 (COO); 1725 (CO); 1692 (NCO) cm<sup>-1</sup>.

#### Análisis elemental:

Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub> (M = 427.49):    %C 67.43    %H 6.84    %N 3.28

Experimental:    %C 67.56    %H 7.10    %N 3.62

**Datos del compuesto 34:**

**$^1\text{H}$ -RMN** (  $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$ : 8.45 (dd, 1H,  $J = 7.8$  y  $0.5$  Hz, H-9); 7.47 (s, 1H, H-2); 7.30 (t, 1H,  $J = 7.8$  Hz, H-8); 7.15 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz, H-7); 5.00 (ddd, 1H,  $J = 16.5$ ,  $9.4$  y  $1.5$  Hz, H-4); 4.60 (d, 1H,  $J = 1.7$  Hz, H-6); 4.29-4.08 (m, 4H, 2 x  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.67 (m, 1H, H-3a); 3.17 (c, 1H,  $J = 9.4$  y  $16.5$  Hz, H-3b); 1.51 (s, 9H,  $\text{CO}(\text{CH}_3)_3$ ); 1.24 (m, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 177.1 (NCO); 170.7 ( $\text{COOEt}$ ); 168.8 ( $\text{CH}_2\text{COOEt}$ ); 156.1 (C-5); 138.1 (C-9a); 128.6 (C-9b); 126.7 (C-6a); 125.6 (C-8); 125.1 (C-7); 121.0 (C-2); 118.5 (C-2a); 117.6 (C-9); 97.3 (C-4); 65.3 ( $\text{OCH}_2\text{COOEt}$ ); 62.0 ( $\text{OCH}_2\text{COOCH}_2$ ); 61.6 ( $\text{COOCH}_2$ ); 55.5 (C-6); 41.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 29.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 21.1 (C-3); 14.5 y 14.4 (2 x  $\text{CH}_3$ ) ppm

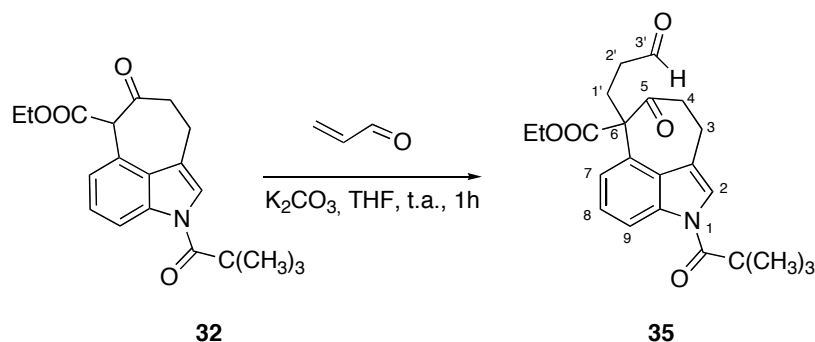
**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1735 (CO); 1690 (NCO)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Análisis elemental:**

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ (M = 427.49):	%C 67.43	%H 6.84	%N 3.28
Experimental:	%C 67.04	%H 6.61	%N 3.36

### 5.2.3- CONSTRUCCIÓN DEL ANILLO D

**Síntesis de 1-(2',2'-dimetilpropionil)-5-oxo-6-(3-oxopropil)- 1,3,4,6-tetrahidrociclo-hepta[cd] indol-6-carboxilato de etilo (35).**



Una mezcla del compuesto **32** (600 mg, 1.75 mmoles) y  $K_2CO_3$  al 97 % (Panreac) (8 eq, 2.63 mmoles) se suspenden en THF anhidro (16 mL) bajo atmósfera inerte y se agita durante cinco minutos. A continuación, se adiciona acroleína (0.23 mL, 0.19 moles, 2 eq) y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora. Transcurrido este tiempo se filtra por celite y se lava (5 x 30 mL) con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua (2 x 10 mL) se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0.656 g (94%) de **35** en forma de un aceite amarillo.

La muestra analítica fue purificada mediante cromatografía en gel de sílice, empleando como eluyente éter de petróleo/acetato de etilo (6:1)

**$^1H$ -RMN** ( $CDCl_3$ , 250 MHz)  $\delta$ : 9.62 (s, 1H, CHO); 8.46 (dd, 1H,  $J = 8.0$  y  $1.0$  Hz, H-9); 7.51 (s, 1H, H-2); 7.3 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz y H-8); 7.13 (dd, 1H,  $J = 8.0$  y  $1.0$  Hz, H-7); 4.09 (c, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $CH_2CH_3$ ); 3.24-3.07 (m, 1H, H-4); 3.05-2.89 (m, 1H, H-3); 2.86-2.78 (m, 2H, H-4 y H-3); 2.78-2.65 (m, 1H, H-2'); 2.65-2.47 (m, 2H, H-1' y H-2'); 2.47-2.27 (m, 1H, H-1'); 1.44 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ); 1.01 (t, 3H,  $J = 7$  Hz,  $CH_2CH_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 205.2 (C-5); 201.4 (CHO); 177.2 (COO); 172.1 (NCO); 138.2 (C-9a); 128.6 (C-6a); 128.3 (C-9b); 126.2 (C-8); 122.7 (C-2); 122.4 (C-7); 119.8 (C-2a); 117.7 (C-9) 67.2 (C-6); 62.5 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{COO}$ ); 43.4 (C-4); 41.7 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ); 40.4 (C-1''); 29.1 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ); 28.2 (C-2'); 21.5 (C-3); 14.3 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$ ).

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 2976 (CHO); 1717 (CHO y CO); 1697 (NCO)  $\text{cm}^{-1}$ .

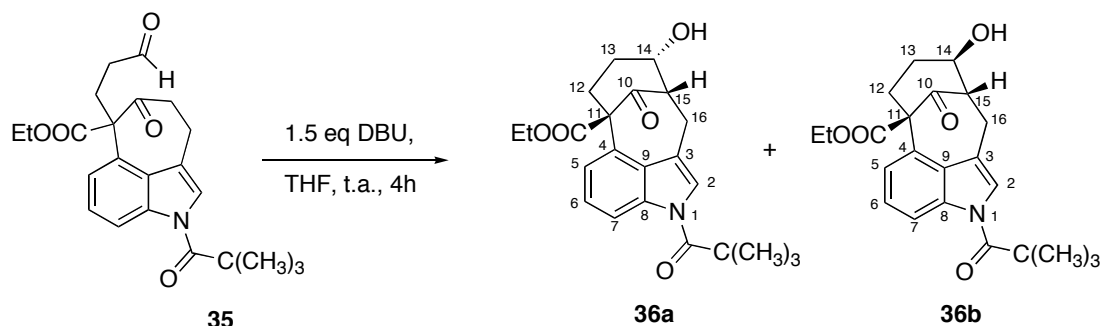
**Análisis elemental:**

Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5$  (M = 397.46):      %C 69.50      %H 6.85      %N 3.52

Experimental:      %C 69.29      %H 6.61      %N 3.47

**Punto de fusión:** 187-188 °C

**Síntesis de (11*R*\*, 14*S*\*, 15*S*\*) y (11*R*\*, 14*R*\*, 15*S*\*)-14-Hidroxi-1-(2',2'-dimetilpropionil)-10-oxo-11,12,13,14,15,16-hexahidro-1*H*-11,15-metanociclo-nona[*cd*]indol-11-carboxilato de etilo (36)**



Sobre una disolución del compuesto **35** (0.133 g, 0.33 mmoles) en 6 mL de THF anhidro se añade DBU (0.075 mL, 0.5 moles, 1.7 eq). Transcurridas 4 horas, la mezcla de reacción se vierte sobre agua (3 mL) y se extrae con AcOEt (2 x 6 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca con sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a vacío, obteniéndose 0.118 g (90 %) de **36**, como mezcla 1:1 de diastereoisómeros, en forma de un sólido marrón claro. Su purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna de alúmina<sup>79</sup> eluyendo con una mezcla de éter de petróleo/AcOEt (2:1), esto permitió aislar el diastereoisómero **36a**.

*Datos del compuesto 36a:*

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 8.6 (dd, 1H, *J* = 8.4 y 0.8 Hz, H-7); 7.6 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H-2); 7.37 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-6); 6.94 (dd, 1H, *J* = 8.4 y 0.8 Hz, H-5); 4.36 (m, 2H, COOCH<sub>2</sub>); 4.31 (m, 1H, H-14); 3.58 (dd, 1H, *J* = 16.6 y 3.5 Hz, H-16); 3.45 (m, 1H, H-15); 2.87 (ddd, 1H, *J* = 16.6, 5.0 y 2.2 Hz, H-16); 2.53 (td, 1H, *J* = 14.1 y 3.1 Hz, H-12); 2.08 (dt, 1H, *J* = 9.5 y 3.1 Hz, H-12); 1.76 (m, 2H, H-13); 1.54 (s, 9H, COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.31 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>OCO) ppm.

<sup>79</sup> La cromatografía en gel de sílice produce la pérdida de la mayor parte del producto de la reacción.

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 207.0 (C-10); 176.7 (N-CO); 172.0 ( $\text{CH}_2\text{O}_2\text{C}$ ); 137.1 (C-8); 130.7 (C-4); 128.6 (C-9); 125.4 (C-6); 123.3 (C-2); 122.9 (C-5); 117.6 (C-3); 116.2 (C-7); 70.3 (C-14); 69.0 (C-11); 61.7 ( $\text{CH}_2\text{O}_2\text{C}$ ); 54.5 (C-15); 41.36 ( $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ ); 34.7 (C-12); 28.6 ( $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ ); 27.5 (C-13); 22.3 (C-16); 14.0 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 3495 (OH); 1731 y 1698 (CO) $\text{cm}^{-1}$ .

#### **Análisis elemental:**

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (M = 397.46):	%C 69.50	%H 6.85	%N 3.52
Experimental:	%C 69.68	%H 7.08	%N 3.38

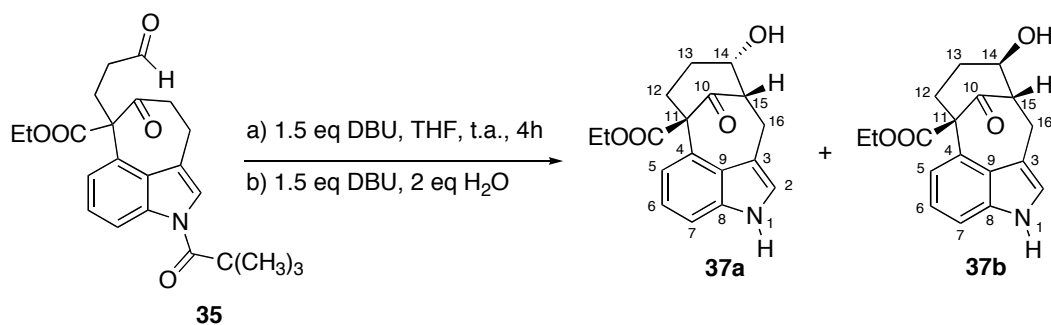
**Punto de fusión:** 182-183 °C.

*Datos del compuesto **36b** (en la mezcla de isómeros):*

**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$ : 8.33 (dd, 1H,  $J$  = 8.0 y 0.75 Hz, H-7); 7.64 (s, 1H, H-2); 7.36 (t, 1H,  $J$  = 8.0 Hz, H-6); 6.93 (dd, 1H,  $J$  = 8.0 y 0.75 Hz, H-5); 4.38 (m, 2H,  $\text{COOCH}_2$ ); 4.26 (m, 1H, H-14); 3.25-3.00 (m, 4H, H-12, H-13, H-15, H-16); 1.90-2.10 (m, 1H, H-12); 1.81-1.44 (m, 2H, H-13, H-16); 1.24 (t, 3H,  $J$  = 7.22,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 208.3 (C-10); 177.1 (N-CO); 172.5 ( $\text{CH}_2\text{O}_2\text{C}$ ); 137.5 (C-8); 131.5 (C-4); 128.5 (C-9); 126.0 (C-6); 214.1 (C-2); 123.6 (C-5); 117.2 (C-3); 116.5 (C-7); 73.7 (C-14); 70.2 (C-11); 62.1 ( $\text{CH}_2\text{O}_2\text{C}$ ); 57.4 (C-15); 41.8 ( $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ ); 34.5 (C-12); 29.1 ( $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ ); 27.3 (C-13); 22.7 (C-16); 14.5 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) ppm.

**Síntesis de (11*R*\*, 14*S*\*, 15*S*\*) y (11*R*\*, 14*R*\*, 15*S*\*)-14-Hidroxi-10-oxo-11,12,13,14,15, 16-hexahidro-1*H*-11,15-metanociclonona[*cd*]indol-11-carboxilato de etilo (40) a partir de 38.**



A una disolución del compuesto **35** (0.133 g, 0.33 mmoles) en THF (6 mL) se le añade DBU (0.075 mL, 0.5 mmoles, 1.5 eq). Transcurridas 1.5 horas se añade la misma cantidad de DBU y agua (0.023 mL 1.32 mmol, 4 eq). La disolución se agita durante 18 h más; pasado este tiempo, se vierte sobre una solución saturada de cloruro amónico (3 mL) y se extrae con AcOEt (2 x 6 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca con sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0.094 g (90%) de **37**, como mezcla 1:1 de diastereoisómeros, en forma de un sólido marrón claro. Su purificación por cromatografía en columna de alúmina, eluyendo con una mezcla de éter de petróleo /AcOEt (2:1) permitió aislar una muestra analítica de **37a**.

#### *Datos del compuesto 37a*

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 8.33 (s, 1H, NH); 7.18 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H-7); 7.08 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-6); 6.96 (s, 1H, H-2); 6.66 (dd, 1H, *J* = 6.5 y 0.8 Hz, H-5); 4.33-4.22 (m, 2H, COOCH<sub>2</sub>); 4.20-4.05 (m, 1H, H-14); 3.45 (dd, 1H, *J* = 16.3 y 3.7 Hz, H-16); 3.32 (m, 1H, H-15); 3.06-2.99 (m, 1H, H-13); 2.78 (ddd, 1H, *J* = 16.3, 3.65 y 1.4 Hz, H-16); 2.42 (dt, 1H, *J* = 14 y 3.1 Hz, H-12); 2.13-1.95 (m, 1H, H-12); 1.70-1.55 (m, 1H, H-13); 1.26-1.5 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.



**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 208.7 (CO); 172.5 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ); 136.2 (C-8); 130.7 (C-4); 127.0 (C-9); 122.9 (C-2); 122.5 (C-6); 119.1 (C-5); 111.9 (C-3); 110.5 (C-7); 70.3 (C-14); 69.8 (C-11); 62.0 ( $\text{COOCH}_2$ ); 55.3 (C-15); 35.4 (C-12); 28.4 (C-13); 22.2 (C-16); 14.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**Análisis elemental:**

Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  (M = 313.35):      %C 68.99      %H 6.11      %N 4.47

Experimental:      %C 68.92      %H 6.03      %N 4.16

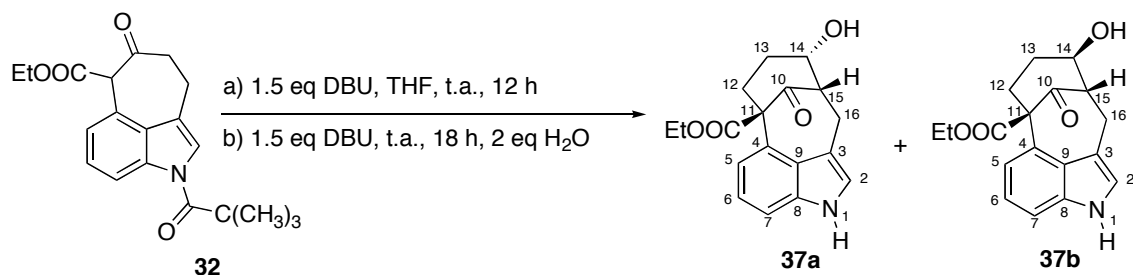
**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 3388 (NH, OH), 1724 (COO)  $\text{cm}^{-1}$ .

*Datos del compuesto **37b** (asignado en la mezcla de diastereoisómeros):*

**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$ : 8.41 (s, 1H, NH); 7.27 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz, H-7); 6.76 (t, 1H,  $J = 7.4$  Hz, H-6); 6.99 (s, 1H, H-2); 6.76 (dd, 1H,  $J = 7.35$  y  $1.27$  Hz, H-5); 4.43-4.31 (m, 2H,  $\text{COOCH}_2$ ); 4.23-4.17 (m, 1H, H-14); 3.21-2.9 (m, 4H, H-12, H-13, H-15, H-16); 2.06-1.94 (m, 1H, H-12); 1.58-1.51 (m, 2H, H-13, H-16); 1.35-1.28 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

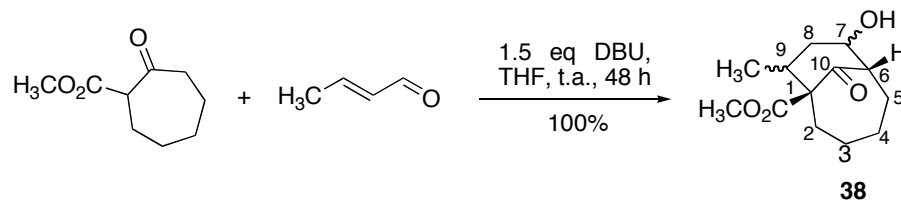
**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 209.2 (CO); 172.5 (COO); 136.6 (C-8); 131.44 (C-4); 126.8 (C-9); 123.0 (C-2); 122.4 (C-6); 119.1 (C-5); 111.4 (C-3); 110.5 (C-7); 74.2 (C-14); 70.3 (C-11); 62.1 ( $\text{COOCH}_2$ ); 58.0 (C-15); 34.7 (C-12); 28.0 (C-13); 27.7 (C-16); 14.0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**Síntesis directa de (11*R*\*, 14*S*\*, 15*S*\*) y (11*R*\*, 14*R*\*, 15*S*\*)-14-Hidroxi-10-oxo-11,12,13,14,15,16-hexahidro-1*H*-11,15-metanociclonona[*cd*]indol-11-carboxilato de etilo (37) a partir de 32.**



Sobre una disolución del compuesto **32** (0.530 g 1.55 mmol) en 15 mL de THF se añade DBU (0.34 mL, 2.32 mmol, 1.7 eq.) y se deja agitando durante cinco minutos. A continuación, se adiciona acroleína (0.2 mL, 3.11 mmol, 1.5 eq) y se continúa la agitación durante 12 h a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se añaden 0.34 mL más de DBU (2.32 mmol, 1.5 eq) y 0.055 mL de agua (3.11 mmol, 2 eq) y la mezcla de reacción se agita durante 18 h más. Tras comprobar por TLC que la reacción ha terminado, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (15 mL) y se lava con 8 mL de una solución saturada de cloruro amónico. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 20 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, proporcionando 0.452 g (93 %) de **37** como mezcla 1:1 de diastereoisómeros.

### Síntesis de 7-hidroxi-9-metil-10-oxobiciclo[4.3.1]decano-1-carboxilato de metilo (**38**)



Sobre una disolución de 2-oxociclohepta-1-carboxilato de metilo (1 g, 5.87 mmol) en THF (16 mL) se añade DBU (1.75 mL, 8.805 mmol, 1.5 eq). La disolución se agita durante cinco minutos, se añade crotonaldehído (0.97 mL, 11.74 mmol, 2 eq) y se agita durante 48 h a temperatura ambiente. Tras comprobar por TLC que la reacción ha terminado, se vierte la mezcla de reacción sobre 8 mL de una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo (2 x 10 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a vacío, obteniéndose 1.40 g (100 %) del compuesto **38** como una mezcla de 4 diastereoisómeros.

La muestra analítica fue purificada por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de éter de petróleo/AcOEt (8:1) y aumentando progresivamente la polaridad hasta una mezcla 1:1 respectivamente.

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)  $\delta$ : 4.14-4.05 (m, 1H, H-7); 3.76, 3.76, 3.73, 3.69 (4s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3.19-2.95, 2.83-2.65, 2.65-2.25, 2.25-1.5 (4m, 12H, H-2-6, H-8, H-9); 1.04, 0.93, 0.90 (3d,  $J$  = 6.95 Hz, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz)  $\delta$ : 212.4; 212.2; 210.5 (C-10); 173.6; 173.5; 172.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 73.1; 72.5; 69.2; 66.2 (C-7); 65.6; 64.9; 64.45 (C-1); 57.6; 57.0; 56.2; 5.16 (C-6); 52.1; 52.1; 51.5; 51.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 36.7; 34.4; 33.2; 30.5 (C-8); 33.5; 31.9; 31.3; 29.2 (C-9); 28.7; 27.1; 25.30; 24.7; 24.4; 24.3; 24.2; 23.8; 23.6; 23.32.0; 21.9 (C-2,3,4,5); 16.2; 15.7; 15.70 (C<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>) ppm.

IR (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 3446 (OH); 1737 (CO); 1700 (COO)  $\text{cm}^{-1}$

**Análisis elemental:**

Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$  (M = 240.34):      %C 64.98      %H 8.39

Experimental:      %C 64.69      %H 8.17

**Datos de 39a:**

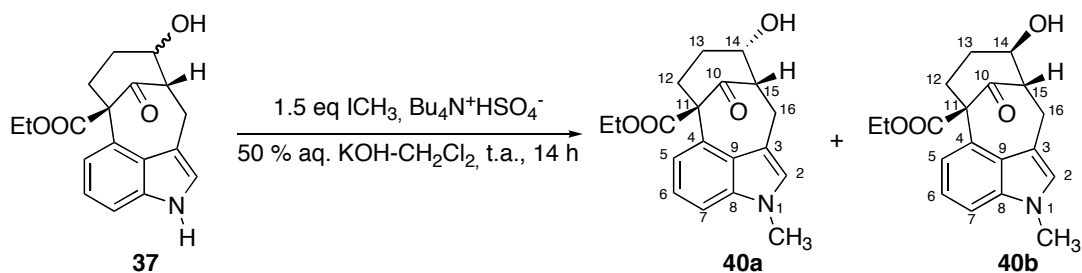
**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 206.7 (C-10\*); 206.5 (C-7\*); 171.4 (COO); 64.0 (C-1); 62.7 (C-6); 52.0 (COOCH<sub>3</sub>); 44.5 (C-8); 31.2 (C-5 ) 27.8 (C-9); 26.4, 25.30, 24.8 (C-2\*, C-3\*, C-4\*) 16.0 (CH<sub>3</sub>);

**IR (NaCl)  $\bar{\nu}$ :** 1728 (2 x CO); 1702 (COO)  $\text{cm}^{-1}$

Calculado para C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub> (M = 238.28):	%C 65.53	%H 7.61
Experimental:	%C 65.37	%H 7.76

5.2.4.- REACCIÓN DE *N*-METILACIÓN Y FUNCIONALIZACIÓN ADICIONAL DEL ANILLO D

Síntesis de (11*R*\*, 14*S*\*, 15*S*\*) y (11*R*\*, 14*R*\*, 15*S*\*)-14-hidroxi-1-metil-10-oxo-11,12,13,14,15,16-hexahidro-1*H*-11,15-metanociclonona[*cd*]indol-11-carboxilato de etilo (**40**).



Sobre una disolución del compuesto **37** (0.100 g, 0.32 mmoles) en DCM, se adiciona  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (0.010 g, 0.09 eq, 0.03 mmol). A continuación, se añade 1 mL de una disolución de KOH al 50 % en agua, se deja agitando durante cinco minutos y se añade  $\text{CH}_3\text{I}$ <sup>80</sup> (0.04 mL, 0.47 mmoles, 2 eq). Después de 14 horas a temperatura ambiente, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con 10 mL de DCM. El conjunto de fases orgánicas se lava con agua (3 x 2 mL), se seca sobre sulfato sódico anhidro, se elimina el disolvente a presión reducida y se obtienen 0.083 g (80%) del compuesto **40** como mezcla 1:1 de diastereoisómeros, en forma de un aceite anaranjado. La separación de los dos diastereoisómeros de **40** se llevó a cabo por cromatografía en columna de alúmina, eluyendo con una mezcla de éter de petróleo/AcOEt (2:1).

<sup>80</sup> Es muy importante controlar las cantidades de base y agente metilante, ya que si se superan los 1,5 equivalentes se obtienen cantidades variables del *O*-metil derivado **41** (ver sus datos en la página 199).

**Datos del compuesto 40a:**

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 7.14-7.12 (m, 2H, H-6 y H-7); 6.90 (d, 1H, *J* = 1.25 Hz, H-2); 6.66 (m, 1H, H-5); 4.27 (m, 2H, COOCH<sub>2</sub>); 4.20- 4.07 (m, 1H, H-14); 3.76 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3.46 (dd, 1H, *J* = 16.1 y 3.5 Hz, H-16); 3.35-3.23 (m, 1H, H-15); 3.14- 2.97 (m, 1H, H-13); 2.81 (ddd, 1H, *J* = 16.1, 3.5 y 1.6 Hz, H-16); 2.40 (dt, 1H, *J* = 14.1 y 3.1 Hz, H-12); 1.99 (dt, 1H, *J* = 14.1 y 3.1 Hz, H-12); 1.67-1.59 (m, 1H, H-13); 1.22 (t, 3H, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 208.9 (C-10); 172.9 (CH<sub>2</sub>COO); 137.4 (C-8); 130.9 (C-4) 127.9 (C-9); 127.1 (C-2); 121.5 (C-6); 118.6 (C-5); 110.5 (C-3); 107.9 (C-7); 70.5 (C-14); 69.6 (C-11); 61.5 (CH<sub>2</sub>COO); 54.8 (C-15); 34.8 (C-12); 32.5 (N-CH<sub>3</sub>); 27.9 (C-13); 22.5 (C-16); 14.0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 3414 (OH), 1726 y 1700 (CO) cm<sup>-1</sup>

**Análisis elemental:**

Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> (M = 327.37):      %C 69.71      %H 6.47      %N 4.28

Experimental:      %C 69.61      %H 6.68      %N 4.13

**Datos del compuesto 40b**

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 7.14 (m, 2H, H-6 y H-7); 6.86 (s, 1H, H-2); 6.68 (m, 1H, H-5); 4.26-4.21 (m, 2H, COOCH<sub>2</sub>); 4.20-4.12 (m, 1H, H-14); 3.67 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3.17-2.99 (m, 4H, H-12, H-13, H-15, H-16); 1.97-1.87 (m, 1H, H-12), 1.70-1.40 (m, 2H, H-13, H-16) 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

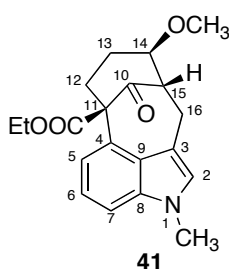
**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 209.2 (C-10); 172.8 (CH<sub>2</sub>COO); 137.3 (C-8); 131.8 (C-4) 127.3 (C-9); 127.6 (C-2); 122.1 (C-6); 118.8 (C-5); 110.2 (C-3); 108.4 (C-7); 74.3 (C-14); 70.2 (C-11); 61.9 (CH<sub>2</sub>COO); 58.1 (C-15); 34.6 (C-12); 33.2 (N-CH<sub>3</sub>); 27.7 (C-16); 27.7 (C-13); 14.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

IR (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 3383 (OH), 1727 y 1698 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

### Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (M = 327.37):	%C 69.71	%H 6.47	%N 4.28
Experimental:	%C 69.35	%H 6.11	%N 3.95

### Datos del compuesto **41**:



$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$ : 7.24-7.21 (m, 2H, H-6 y H-7); 7.01 (d,  $J = 1.15$  Hz, H-2); 6.77-6.73 (m, 1H, H-5); 4.38 (m, 2H,  $\text{COOCH}_2$ ); 3.85-3.68 (m, 2H, H-15 y H-14); 3.75 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3.56-3.49 (m, 1H, H-16); 3.42 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 2.82 (ddd, 1H,  $J = 15.6, 4.9$  y  $1.4$  Hz, H-16); 2.52 (td, 1H,  $J = 14.1$  y  $3.1$  Hz, H-12); 2.13 (dt, 1H,  $J = 14.1$  y  $3.1$  Hz, H-12); 1.85-1.70 (m, 1H, H-13); 1.45-1.15 (m, 4H, H-13 y  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 208.2 (C-10); 172.5 ( $\text{CH}_2\text{OOC}$ ); 136.8 (C-8); 130.9 (C-4); 127.3 (C-9); 127.1 (C-2); 121.4 (C-6); 118.0 (C-5); 110.8 (C-3); 107.9 (C-7); 79.6 (C-14); 69.4 (C-11); 61.5 ( $\text{CH}_2\text{OOC}$ ); 56.9 ( $\text{OCH}_3$ ); 52.6 (C-15); 35.0 (C-12); 32.7 ( $\text{NCH}_3$ ); 22.3 (C-16); 24.4 (C-13); 14.1 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) ppm.

IR (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1728 y 1701 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

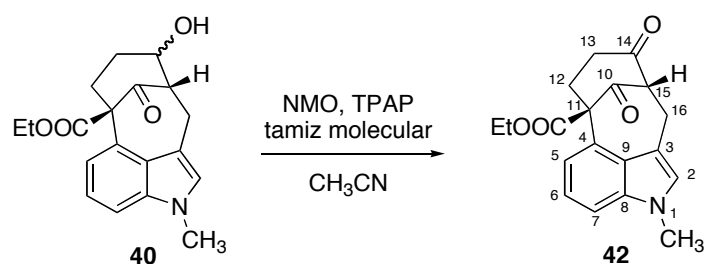
### Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (M = 341.40):	%C 70.36	%H 6.79	%N 4.10
Experimental:	%C 70.43	%H 6.73	%N 3.97

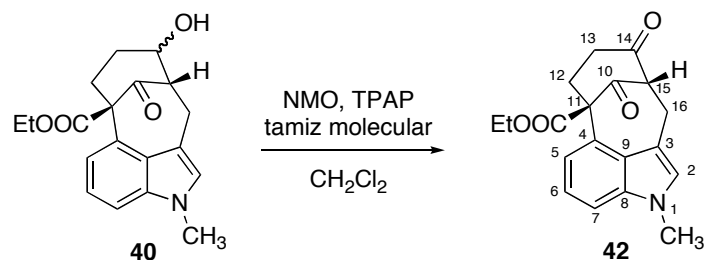


Síntesis de (11*R*\*, 15*S*\*)-10,14-dioxo-1-metil-1,11,12,13,15,16-hexahidro-11,15-metanociclonona[*cd*]indol-11-carboxilato de etilo (**42**).

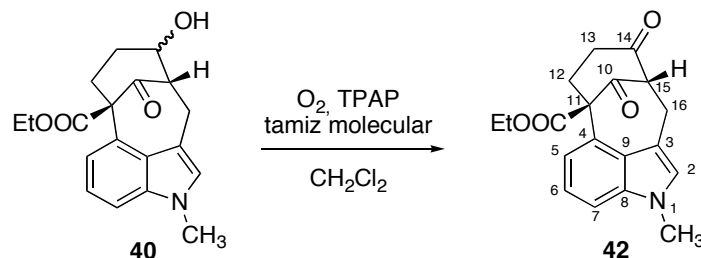
**Método A (oxidante: NMO; disolvente: acetonitrilo)**



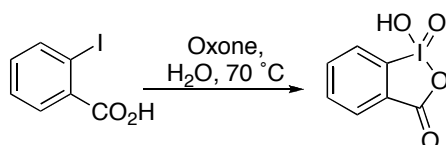
A una suspensión del alcohol **40** (84 mg, 0.25 mmol), *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO) (1.5 eq, 44 mg, 0.38 mmol) y tamiz molecular en polvo de 4 Å (128 mg, 500 mg/mmol) en acetonitrilo seco (0.5 mL, 2 mL/mmol) a temperatura ambiente y en atmósfera inerte, se le añade en pequeñas porciones TPAP (5 mg, 5 mol %). Cuando la reacción se ha completado (6 h), se elimina el acetonitrilo a presión reducida y después, la mezcla de reacción se disuelve en diclorometano y se filtra a través de una pequeña capa de celite, eluyendo con ese mismo disolvente. El filtrado se evapora obteniéndose el compuesto **42** (53.4 mg, 64%).

**Método B (oxidante: NMO; disolvente: diclorometano)**

Sobre una suspensión agitada del alcohol **40** (142 mg, 0.43 mmol, 1 eq), NMO (70 mg, 0.64 mmol, 1.5 eq) y tamiz molecular en polvo de 4 Å (215 mg, 500 mg/mmol) en diclorometano seco (2 mL/ mmol, 0.9 mL) a temperatura ambiente y en atmósfera inerte, se le añade en pequeñas porciones perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP) (8 mg, 5 % mol). Cuando la reacción se ha completado (6 h), se diluye con diclorometano y la fase orgánica se lava primero con una solución de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , después con una solución saturada de  $\text{NaCl}$  y finalmente con una solución saturada de  $\text{CuSO}_4$ . La fase orgánica es secada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, filtrada y evaporada, obteniéndose 106 mg (75 %) del compuesto **42**.

**Método C (oxidante: O<sub>2</sub>; disolvente: diclorometano)**

A una mezcla del alcohol **40** (110 mg, 0.33 mmol), y tamiz molecular de 4 Å en polvo (66 mg, 200 mg/mmol) en diclorometano seco (1.2 mL, 4 mL/mmol) a temperatura ambiente y en atmósfera de oxígeno, se le añade en pequeñas porciones TPAP (10 mg, 10 % mol). Cuando la reacción se ha completado (24 h) se filtra a través de una pequeña capa de celite, eluyendo con diclorometano. El filtrado se evapora obteniéndose 98.3 mg (90 %) del compuesto **42**.

**Método D (oxidante: IBX; disolvente: acetato de etilo)****Preparación del oxidante: Síntesis del ácido 2-iodobenzoico (IBX)**

Sobre una solución de oxone (181 g, 0.29 mol, 1.3 eq) en agua desionizada (650 mL, 0.45 M), se añaden 50 g (0.2 mol) de ácido 2-iodobenzoico en una matraz de 2 L. La mezcla de reacción se calienta hasta 70-73 °C durante 20 minutos y se agita durante 3 h a esta

temperatura sin superarla en ningún momento. El aspecto de la mezcla varía sustancialmente durante el transcurso de la reacción, formándose un sólido blanco sobre las paredes del matraz que precipita cuando deja de agitarse. La suspensión entonces se enfría hasta 5 °C y se deja a esta temperatura durante 1.5 h con agitación lenta. La mezcla se filtra y el sólido se lava con agua (3 x 100 mL). Se obtiene un sólido blanco cristalino que se deja secar a temperatura ambiente durante 24 h y después se pesa, obteniéndose entre 44.8-45.7 g (79-81 %). La pureza del IBX obtenido por este método es  $\geq 95\%$ .

**$^1\text{H}$ -RMN** (DMSO- $d_6$ , 250 MHz)  $\delta$ : 8.25-7.80 (m, 4H, Aromáticos) ppm

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (DMSO- $d_6$ , 63 MHz)  $\delta$ : 168.5 (CO); 147.4, 134.4 (CH), 133.9 (CH), 132.2, 131.0 (CH), 125.9 (CH)ppm.

**IR** (KBr): 1629.3  $\text{cm}^{-1}$ .

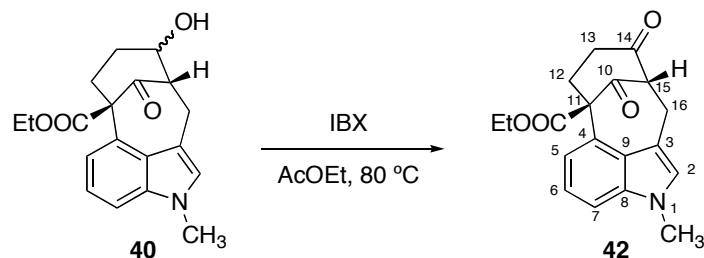
**Análisis elemental:**

Calculado para $\text{C}_7\text{H}_5\text{IO}_4$ (M = 280.02):	%C 30.02	%H 1.80
Experimental:	%C 29.95	%H 1.78

**Punto de fusión:** 231-232 °C (Lit.<sup>81</sup> 232-233)

---

<sup>81</sup> Friferio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8019

**Reacción de oxidación:**

A una disolución del compuesto **40** (1.16 g, 3.5mmol) en acetato de etilo (230 mL, 25 mL/0.1g) se le añade IBX (2.5 g, 8.7 mmol, 2.5 eq). La suspensión resultante se calienta a 80 °C durante 3h y pasado este tiempo, se filtra y se lava con 20 mL de una solución saturada de bicarbonato sódico, 20 mL de una solución saturada de cloruro sódico y con 20 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtiene 1.04 g (90%) de **42** como un sólido marrón.

La muestra analítica fue purificada a través de un cromatografía en gel de sílice y eluida con una mezcla acetato de etilo-éter de petróleo (1:1)

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)  $\delta$ : 7.27 (t, 1H,  $J = 3.4$  Hz, H-6); 7.24 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz, H-7); 6.96 (s, 1H, H-2); 6.85 (m, 1H, H-5); 4.37 (c, 2H,  $J = 7$  Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 3.45 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.64 (m, 1H, H-15); 3.58 (dd, 1H,  $J = 15.0$  y 4.8 Hz, H-16); 3.22 (ddd, 1H,  $J = 15.0, 3.8$ , y 1.3 Hz, H-16); 2.74 (td, 1H,  $J = 15.0$  y 5.4 Hz, H-13); 2.50 (m, 2H, H-13 y H-12); 1.95 (m, H, H-12); 1.30 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz)  $\delta$ : 210.6 (C-10); 205.2 (C-14); 171.7 (C=O); 137.0 (C-8); 128.3 (C-4); 127.7 (C-2); 126.2 (C-9); 121.8 (C-6); 117.9 (C-5); 108.7 (C-7); 108.3 (C-3); 68.2 (C-11); 62.5 (C-15); 61.7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OOC); 36.1 (C-12); 32.8 (N-CH<sub>3</sub>); 31.3 (C-13); 29.3 (C-16); 14.04 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OOC) ppm.

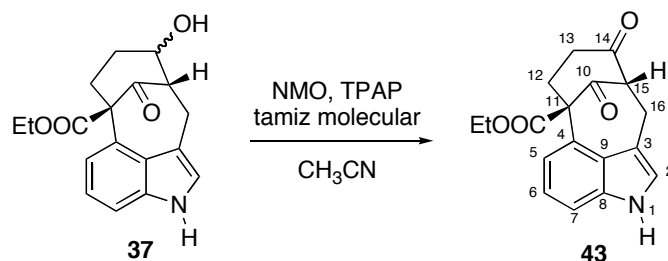
**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1729, 1703 (2 CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Punto de fusión:** 90-91 °C

**Análisis elemental:**

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (M = 325.36):	%C 70.14	%H 5.89	%N 4.31
Experimental:	%C 70.11	%H 5.82	%N 4.28

**Síntesis de (11*R*\*, 15*S*\*)-10,14-dioxo-1,11,12,13,15,16-hexahidro-11,15-metanociclonona[*cd*]indol-11-carboxilato de etilo (**43**).**



A una mezcla del alcohol **37** (218 mg, 0.69 mmol), *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO) (1.5 eq, 0.12 mg, 1 mmol) y tamiz molecular en polvo de 4 Å (348 mg, 500 mg/mmol) en acetonitrilo seco (1.4 mL, 2 mL/ mmol) a temperatura ambiente y en atmósfera inerte, se le añade en pequeñas porciones perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP) (12 mg, 5 % mol). Cuando la reacción se ha completado (6 h), se elimina el acetonitrilo a presión reducida; El crudo resultante se redisuelve en diclorometano y se filtra a través de una pequeña capa de celite, eluyendo con ese mismo disolvente. El filtrado se evapora y el crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo-éter de petróleo (1:2) obteniéndose 0.13 g (62%) del compuesto **43** y un 15% (32 mg) del Compuesto de partida sin reaccionar.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 8.22 (s, 1H, NH); 7.22 (dd, *J* = 8.1 y 0.9 Hz, 1H, H-7); 7.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-6); 6.92 (sa, 1H, H-2); 6.74 (dd, *J* = 7.3 y 0.9 Hz, 1H, H-5); 4.30 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.60-3.40 (m, 2H, H-16 y H-15); 3.09 (ddd, *J* = 15, 4.1 y 1.5, Hz, 1H, H-16); 2.64 (td, *J* = 14.7 y 5.2 Hz, 1H, H-12); 2.47-2.27 (m, 2H, H-12 y H-13); 1.86 (dddd, *J* = 14.0, 6.6, 6.1 y 0.8 Hz, 1H, H-13 *ecuatorial*); 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

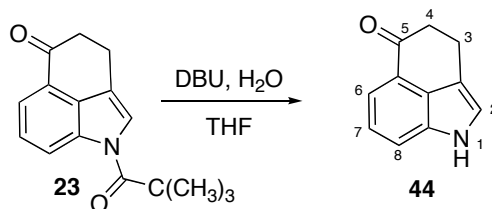
**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 210.5 (C-14); 205.2 (C-10); 171.8 (COO); 136.4 (C-8); 128.2 (C-4); 125.8 (C-9); 123.0 (C-2); 122.4 (C-6); 118.5 (C-5); 110.7 (C-7); 109.9 (C-3); 68.3 (C-11); 62.5 (C-15); 61.9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OCO); 36.2 (C-13); 31.4 (C-12); 29.5 (C-16); 14.08 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 3398 (NH), 1724 y 1703 (CO) cm<sup>-1</sup>

**Análisis elemental:**

Calculado para C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> (M = 311.33):	%C 69.44	%H 5.50	%N 4.50
Experimental	%C 69.39	%H 5.52	%N 4.40



**Síntesis de 3,4-dihidrobenc[cd]indol-5(1H)-ona****Método A**

Sobre una disolución del compuesto **23** (1.4 g; 5.6 mmol) en THF (17 mL), se añade gota a gota DBU (22.4 mmol, 4 eq). Transcurridos 5 minutos se añade agua (0.2 mL, 11.2 mmol, 2 eq) y la mezcla resultante se agita durante 24 horas. En ese momento se añade sobre la mezcla de reacción una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 15 mL) y el conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente evaporando a vacío, obteniéndose 1.04 g (98%) del compuesto **44**.

**Método B**

Sobre una disolución del compuesto **23** (1.5 g; 6 mmol) en THF (18 mL), se añade gota a gota DBU (24 mmol, 4 eq). Transcurridos 5 minutos se añade agua (0.21 mL, 12 mmol, 2 eq) y la mezcla resultante se lleva a reflujo (70 °C) hasta que la reacción se completa (7 horas). En ese momento se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente y se añade sobre la mezcla de reacción una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (12 mL por mmol). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 15 mL) y el conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente evaporando a vacío, obteniéndose 0.95 g (89%) del compuesto **44**.

La muestra analítica se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo (1:4), obteniéndose un sólido amarillo.

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 8.61 (s, 1H, NH); 7.65 (dd, *J* = 7.3 y 0.6 Hz, 1H, H-8); 7.58 (dd, *J* = 8.0 y 0.6 Hz, 1H, H-6); 7.3 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7); 7.13 (s, 1H, H-2); 3.3 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-3); 2.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-2) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 199.6 (C-5); 135.2 (C-8a); 132.9 (C-8b); 126.1 (C-5a); 123.1 (C-7); 120.9 (C-2); 116.4 (C-6); 115.9 (C-8); 110.9 (C-2a); 39.9 (C-4); 21.2 (C-3) ppm.

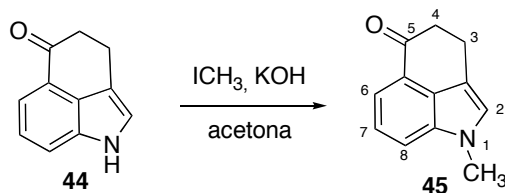
**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 3230 (NH), 1653 (CO) cm<sup>-1</sup>

**Análisis elemental:**

Calculado para C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO (M = 171.20):	%C 77.17	%H 5.30	%N 8.18
Experimental:	%C 77.13	%H 5.19	%N 8.40

**Punto de fusión:** 162-163 °C

### Metilación de 3,4-dihidrobenzo[cd]indol-5(1H)-ona



Una disolución de 2 g del compuesto **44** (11.6 mmol) en acetona (55 mL) se trata con KOH previamente triturado en el mortero (3.3 g, 58.9 mmol, 5 eq). Pasados cinco minutos, se adiciona yoduro de metilo<sup>82</sup> (0.88 mL, 13.9 mmol, 1.2 eq) y se agita la mezcla de reacción durante una hora y media. A continuación, se añaden 10 mL de benceno, para que precipite todo el KOH, se filtra la suspensión y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose 2.08 g (96 %) de un sólido amarillo (**45**).

La muestra analítica se purificó a través de una cromatografía en gel de sílice usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo (1:6)

#### Datos del compuesto **45**:

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)  $\delta$ : 7.5 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, H-8); 7.39 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, H-6); 7.21 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H-7); 6.84 (s, 1H, H-2); 3.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.17 (t,  $J$  = 7 Hz, 2H, H-3); 2.83 (t,  $J$  = 7 Hz, 2H, H-4) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz)  $\delta$ : 199.0 (CO); 136.2 (C-8a); 133.0 (C-8b); 126.2 (C-5a); 125.5 (C-2); 122.7 (C-7); 115.3 (C-8\*); 114.4 (C-6\*); 109.8 (C-2a); 39.9 (C-4); 33.4 (CH<sub>3</sub>); 31.4 (C-3) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1675 (CO) cm<sup>-1</sup>

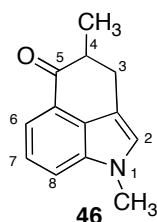
<sup>82</sup> Es muy importante controlar las cantidades de agente metilante, ya que si se añade un ligero exceso se obtienen cantidades variables del C-metil derivado **46** (ver sus datos en la página 213).

**Análisis elemental:**

Calculado para  $C_{12}H_{11}NO$  ( $M = 185.22$ ):      %C 77.81      %H 5.99      %N 7.56

Experimental      %C 77.65      %H 6.17      %N 7.71

**Punto de fusión:** 88-89 °C

**Datos del compuesto 46:**

**$^1H$ -RMN** ( $CDCl_3$ , 250 MHz)  $\delta$ : 7.59 (dd,  $J = 8$  y 0.7 Hz, 1H, H-6); 7.44 (dd,  $J = 8$  y 0.7 Hz, 1H, H-8); 7.3 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-7); 6.91 (s, 1H, H-2); 3.82 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3.40-3.27 (m, 1H, H-3); 3.05-2.87 (m, 2H, H-3 y H-4); 1.35 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, CH-CH<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}C$ -RMN** ( $CDCl_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 201.7 (CO); 136.1 (C-8a); 132.5 (C-8b); 125.9 (C-5a); 125.6 (C-2); 122.8 (C-7); 115.5 (C-6); 114.1 (C-8); 109.5 (C-2a); 43.8 (C-4); 33.3 (N-CH<sub>3</sub>); 29.6 (C-3); 16.9 (CH-CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1678 (CO)  $cm^{-1}$

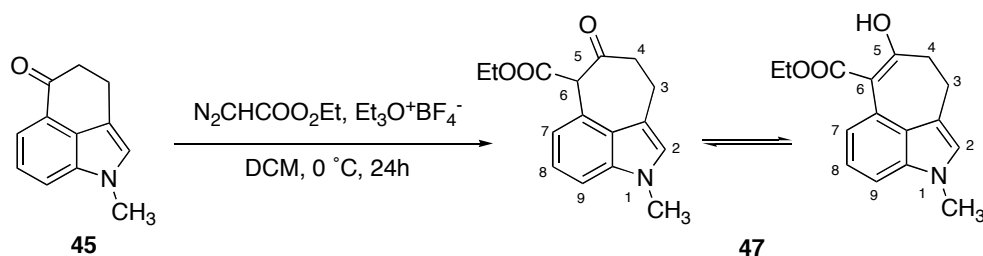
**Análisis elemental:**

Calculado para  $C_{13}H_{13}NO$  ( $M = 199.25$ ):      %C 78.36      %H 6.58      %N 7.03

Experimental      %C 78.53      %H 6.45      %N 6.98

**Punto de fusión:** 61-62 °C

### Reacción de **45** con tetrafluoroborato de trietiloxonio (sal de Meerwein)



Sobre una disolución en atmósfera inerte del compuesto **45** (1.053 g, 5.7 mmoles) en DCM seco (30 mL) a 0 °C se adiciona tetrafluoroborato de trietiloxonio (4.7 g, 24.7 mmoles, 4 eq). Tras 5 minutos de agitación, se añade, gota a gota, diazoacetato de etilo (1.8 mL, 16.9 mmoles, 3 eq) y la mezcla de reacción se agita durante 24 horas a esta temperatura. A continuación, se añaden 20 mL de agua o de solución saturada de bicarbonato sódico y se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente agitándola durante, al menos, 4 horas. Después de separar la fase orgánica, la fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 20 mL); el conjunto de fases orgánicas se seca sobre NaSO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. Se obtienen 1.4 g (91 %) del compuesto **47** en forma de una pasta marrón. El espectro de <sup>1</sup>H-RMN de este crudo mostró que el compuesto estaba lo suficientemente puro como para ser empleado en la siguiente reacción sin previa purificación. Debido a su inestabilidad en gel de sílice, cuando el crudo se purificó en columna eluyendo con una mezcla de éter de petróleo/AcOEt (7:1) se obtuvieron 385 mg (25 %) del compuesto **47** en forma de aceite amarillo.

#### Datos de la mezcla oxo-enólica de **47**:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 13.85 (s, 1H, OH *enol*); 7.32-7.16 (m, 5H, H-7 *enol*, H-8 *oxo* y *enol*, H-9 *oxo* y *enol*); 6.98 (dd, *J* = 6.8 y 1.5 Hz, 1H, H-7 *oxo*); 6.91 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, H-2 *enol*); 6.83 (s, 1H, H-2 *oxo*); 4.89 (s, 1H, H-6 *oxo*); 4.42-4.19 (m, 4H, OCOCH<sub>2</sub> *oxo* y *enol*); 3.78 y 3.76

(2s, 6H, 2 CH<sub>3</sub> *oxo* y *enol*); 3.25-3.07 y 2.98-2.73 (2m, 8H, H-3 y H-4 *oxo* y *enol*); 1.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H, OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> *oxo*); 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H, OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> *enol*) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz)  $\delta$ : 204.3 (C-5 *oxo*); 178.7 (C-5 *enol*); 174.1 (COO *enol*); 169.9 (COO *oxo*); 137.6 (C-9a *oxo* y *enol*); 126.8 y 126.34 (C-9b *oxo* y *enol*); 125.9 y 125.57 (C-2 *oxo* y *enol* y C-6a *enol*); 124.1 (C-6a *oxo*); 122.8 (C-8 *oxo*); 122.1 (C-7 *enol*); 121.4 (C-8 *enol*); 120.7 (C-7 *oxo*); 115.8 y 113.9 (C-2a *oxo* y *enol*); 109.7 (C-9 *oxo*); 107.3 (C-9 *enol*); 102.0 (C-6 *enol*); 66.8 (C-6 *oxo*); 62.3 (OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> *oxo*); 61.5 (OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> *enol*); 44.5 (C-4 *oxo*); 37.4 (C-4 *enol*); 33.1 y 33.09 (N-CH<sub>3</sub> *oxo* y *enol*); 25.5 (C-3 *enol*); 20.7 (C-3 *oxo*); 14.5 y 11.5 (OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> *oxo* y *enol*).

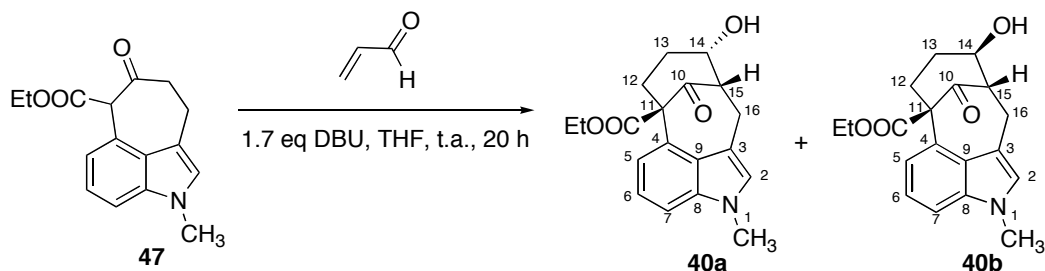
**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 3348 (OH), 1706 y 1725 (CO y COO) cm<sup>-1</sup>.

**Análisis elemental:**

Calculado para C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> (M = 271.31):	%C 70.83	%H 6.32	%N 5.16
Experimental:	%C 70.92	%H 6.43	%N 5.17

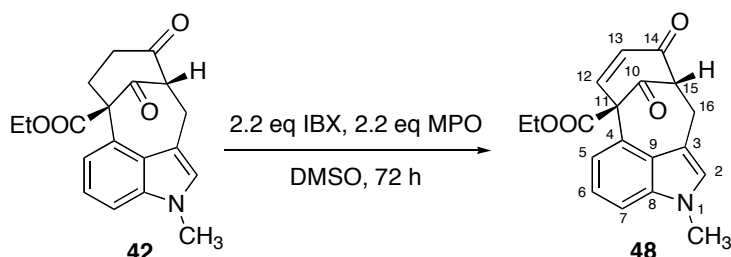
**Punto de fusión:** 64-65 °C

**Síntesis de (11*R*\*, 14*S*\*, 15*S*\*) y (11*R*\*, 14*R*\*, 15*S*\*)-14-hidroxi-1-metil-10-oxo-11,12,13,14,15,16-hexahidro-1*H*-11,15-metanociclonona[*cd*]indol-11-carboxilato de etilo (40) a partir de 47.**



A una disolución del compuesto **47** (1.6 g, 5.9 mmol) en 40 mL de THF se añade DBU (1.5 mL, 10 mmol, 1.7 eq). La disolución se deja agitando durante cinco minutos; posteriormente se adiciona acroleína (0.78 mL, 11.8 mmol, 2 eq) y se continúa la agitación durante 20 h a temperatura ambiente. Tras comprobar por TLC que la reacción ha terminado, se vierte la mezcla de reacción sobre 10 mL de una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo (3 x 20 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a vacío, proporcionando un crudo que necesita ser purificado por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo (1:2) y aumentado la polaridad progresivamente hasta terminar con acetato de etilo sólo. Se obtiene 1.1 g (57 %) de un aceite naranja que contiene la mezcla de los dos diastereoisómeros en relación (1:1).

**Síntesis de (11*R*\*, 15*S*\*)-10,14-dioxo-1-metil-1,11,15,16-tetrahydro-11,15-metano-ciclonona[*cd*]indol-11-carboxilato de etilo (**48**).**

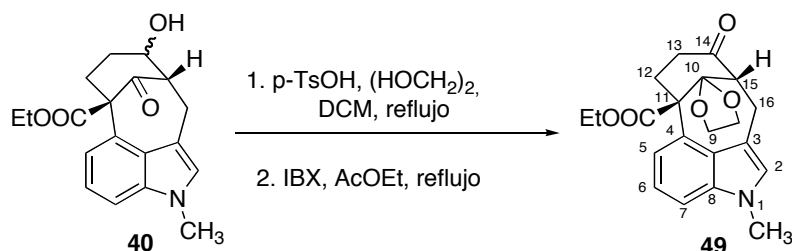


Una disolución de IBX (0.658 g, 1.06 mmol, 2.2 eq) y MPO 0.131 g (1.06 mmol, 2.2 eq) en DMSO (1.33 mL) se agita a temperatura ambiente hasta la completa disolución de todos los sólidos; a continuación, se añade el compuesto **42** (0.156 g, 0.483 mmol) y se agita a la misma temperatura durante 72 h. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se diluye con el mismo volumen de una disolución de NaHCO<sub>3</sub> al 5% y se extrae con éter etílico (3 x 10 mL). El conjunto de fases orgánicas se filtra a través de una capa fina de celite y se lava con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), de NaCl (10 mL) y de agua (10 mL). Después de secar con NaSO<sub>4</sub> anhidro, la fase orgánica se concentra obteniéndose un crudo naranja que se purifica mediante una cromatografía en gel de sílice usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo (1:3), esto permite la obtención de (16.0 mg, 14 %) del producto **48** junto con el Compuesto de partida **42**.

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)  $\delta$ : 7.38 (d, 1H,  $J = 9.9$  Hz, H-12); 7.26 (d, 1H,  $J = 1.05$  Hz, H-7); 7.19 (t, 1H,  $J = 7.7$  Hz, H-6); 7.00 (s, 1H, H-2); 6.82 (dd, 1H,  $J = 7.6$  y  $1.05$  Hz, H-5); 5.97 (d, 2H,  $J = 9.9$  Hz, H-13); 4.52-4.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>COO); 3.72 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3.81-3.60 (m, 2H, H-16 y H-15); 3.42-3.22 (m, 1H, H-16); 1.39 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).



**Síntesis del acetal de (11*R*\*, 15*S*\*)-10,14-dioxo-1-metil-1,11,12,13,15,16-hexahidro-11,15-metanociclonona[*cd*]indol-11-carboxilato de etilo (49).**



A una disolución de **40** (0.35g, 1 mmol) en diclorometano (10 mL) se le adiciona etilenglicol (80 mg, 1.1 eq) y ácido *p*-toluensulfónico hidratado (20 mg, 0.1 eq). La mezcla resultante se agita a reflujo durante 48 h. Pasado este tiempo, se elimina el disolvente de la reacción a presión reducida; El crudo obtenido se redisuelve en acetato de etilo (60 mL) y se le añade IBX (0.6 g, 3 eq). La suspensión resultante se calienta a 80 °C durante 4 h. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se filtra y se lava con 20 mL de una solución saturada de bicarbonato sódico, 20 mL de una solución saturada de cloruro sódico y con 20 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente. El crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente diclorometano y se obtienen 0.16 g (41%) del compuesto **49**.

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 7.25-7.15 (m, 2H, H-6 y H-7); 6.89 (d, *J* = 1 Hz, 1H, H-2); 6.77 (dd, *J* = 6.7 y 1.6 Hz, 1H, H-5); 4.42-4.29 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 4.53-3.96 (m, 4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O); 3.73 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3.50 (ddd, 1H, *J* = 15.8, 6.02 y 1.6, Hz, H-16); 3.08 (dd, *J* = 16.1 y 2.8 Hz, 1H, H-16); 3.05 (m, 1H, H-15); 2.91-2.77 (m, 1H, H-12); 2.37-2.13 (m, 2H, H12 y H-13); 2.06 (td, *J* = 15.8 y 5.6 Hz, 1H, H-13); 1.37 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 212.9 (C-14); 173.6 (COO); 137.7 (C-8); 131.7 (C-4); 127.3 (C-2); 126.7 (C-9); 122.1 (C-6); 118.8 (C-5); 112.8 (C-10); 110.6 (C-3); 108.9 (C-7); 66.7 y 64.6 (O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O); 62.1 (C-11); 61.7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 57.9 (C-15); 37.8 (C-12); ); 34.8 (C-13); 33.2 (N-CH<sub>3</sub>); 27.2 (C-16); 14.6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O).

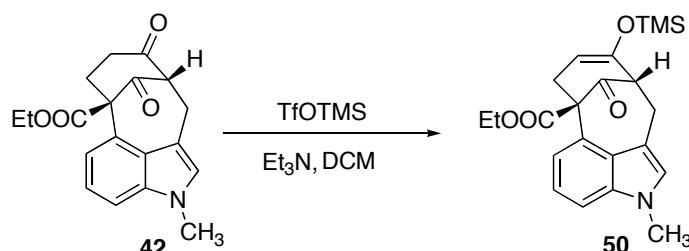
IR (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1720 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Punto de fusión:** 195-196 °C

**Análisis elemental:**

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (M = 369.41)	%C 68.28	%H 6.28	%N 3.79
Experimental:	%C 68.30	%H 6.55	%N 3.51

**Síntesis del trimetilsilil derivado de (11*R*\*, 15*S*\*)-10,14-dioxo-1-metil-1,11,12,13,15,16-hexahidro-11,15-metanociclononen[*cd*]indol-11-carboxilato de etilo (**50**).**

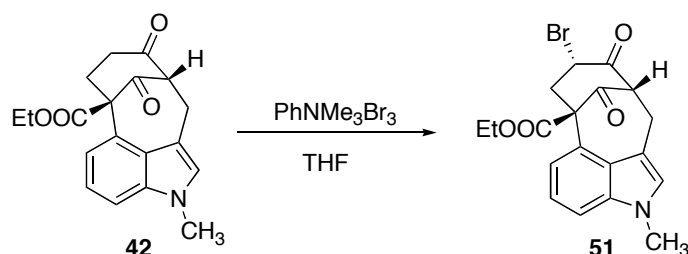


Sobre una solución de la cetona **42** (0.08 g, 0.24 mmol) en DCM (4 mL) a 0 °C se adiciona trietilamina (0.1 mL, 0.72 mmol, 3 eq), seguido de triflato de trimetilsililo<sup>83</sup> (0.08 mL, 0.48 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 90 minutos y después se deja a temperatura ambiente durante 24 h. La solución resultante se diluye con DCM (10 mL), se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico (5 mL). La fase acuosa se extrae con DCM (2 x 5 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida observándose en <sup>1</sup>H-RMN una conversión del 50 % del Compuesto de partida.

**<sup>1</sup>H-RMN** (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 250 MHz) δ: 7.19 (t, 1H, *J* = 3.4 Hz, H-6); 7.16 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz, H-7); 6.96 (s, 1H, H-2); 6.83 (m, 1H, H-5); 4.72 (d, *J* = 6.67 Hz, H-13); 4.37 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 3.74 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.52-3.23 (m, 3H, H-15 y H-16); 2.90 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, H-12); 2.70 (dd, *J* = 16 y 6.8 Hz, 1H, H-12); 1.33 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>83</sup> Greshock, T. J.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2643-2645.

**Síntesis de (11*R*\*,13*S*\*,15*S*\*)-13-bromo-10,14-dioxo-11,15-metano-1-metil-1,11,12,13,15,16-hexahidrociclononan[*cd*]indol-11-carboxilato de etilo (51).**



Una solución de la cetona **42** (0.195 g, 0.6 mmol) en THF anhidro (18 mL) se adiciona gota a gota sobre una suspensión de tribromuro de trimetilfenilamonio (0.2 g, 0.6 mmol, 1eq) en THF (18 mL) a 0 °C, bajo atmósfera inerte de argón. La mezcla naranja resultante se agita durante 3 horas a la misma temperatura y transcurrido este tiempo, se añade a la suspensión resultante 4 mL de una mezcla de solución saturada de cloruro sódico/0.1N Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1:1) y se filtra a través de celite. La fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 10mL) y el conjunto de fases orgánicas se lava con una solución saturada de cloruro sódico (10 mL), se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida obteniéndose el compuesto **51** con rendimiento cuantitativo en forma de un sólido naranja.

La muestra analítica se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo (1:5)

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 7.35-7.27 (m, 2H, H-6 y H-7); 6.99 (d, 1H, *J* = 1.05 Hz, H-2); 6.88 (dd, 1H, *J* = 5.7 y 2.7 Hz, H-5); 4.39 (cd, *J* = 7.1 y 1.3 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OOC); 4.25-4.09 (ddd, *J* = 13.6, 7.3 y 1 Hz, 1H, H-13); 3.91 (td, 1H, *J* = 1, 4.7 Hz, H-15); 3.77 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3.58 (dd, *J* = 15.9 y 4.7 Hz 1H, H-16); 3.32 (ddd, *J* = 15.9, 4.7 y 1.5 Hz, 1H, H-16); 3.14 (t, 1H, *J* = 13.6 Hz, H-12); 2.98 (dd, 1H, *J* = 13.6 y 7.3 Hz, H-12); 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 203.4 (C-10); 202.6 (C-14); 170.6 (COO); 137.65 (C-8); 128.5 (C-2); 127.7 (C-4); 126 (C-9); 122.7 (C-6); 118.9 (C-5); 109.9 (C-7); 108.3 (C-3); 69.9 (C-11); 63.3 (C-15); 62.7 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COO}$ ); 49.0 (C-13); 42.7 (C-12); 33.4 (*N*- $\text{CH}_3$ ); 30.3 (C-16); 14.6 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ).

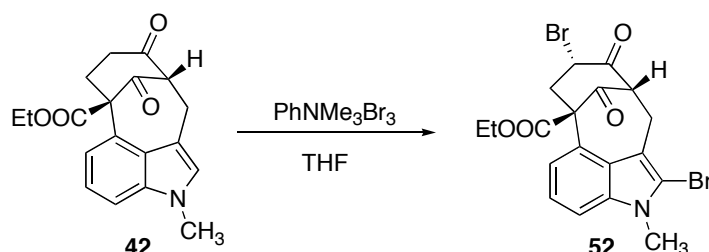
**IR:** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1731 y 1714 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

**Análisis elemental:**

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4$ (M = 404.25):	%C 56.45	%H 4.49	%N 3.46
Experimental	%C 56.61	%H 4.29	%N 3.53

**Punto de fusión:** 122-126 °C.

**Síntesis de (11*R*\*, 13*S*\* 15*S*\*)-2,13-dibromo-10,14-dioxo-1-metil-1,11,12,13,15,16-hexahidro-11,15-metanociclonona[*cd*]indol-11-carboxilato de etilo (**52**).**



Una solución de la cetona **42** (0.195 g, 0.6 mmol) en THF anhidro (18 mL) se adiciona gota a gota sobre una suspensión de tribromuro de trimetilfenilamonio (0.4 g, 1.2 mmol, 2eq) en THF (18 mL) a 0 °C bajo atmósfera inerte de argón. La mezcla naranja resultante se agita durante 3 horas a la misma temperatura y transcurrido este tiempo se añade a la suspensión resultante 4 mL de una mezcla de solución saturada de cloruro sódico/ 0.1N Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1:1) y se filtra a través de celite; la fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 10mL) y el conjunto de fases orgánicas se lava con una solución saturada de cloruro sódico (10 mL), se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida obteniéndose el compuesto **52** con rendimiento cuantitativo.

La muestra analítica se purificó empleando una cromatografía en gel de sílice usando como eluyente una mezcla de acetato de etilol-Éter de petróleo (1:4)

<sup>1</sup>H-RMN (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 250 MHz) δ: 7.35-7.25 (m, 2H, H-6 y H-7); 6.89 (dd, 1H, *J* = 6.4 y 2 Hz, H-5); 4.43 (dc, *J* = 7.1 y 1.3 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COO); 4.17 (ddd, *J* = 13.4, 7.2 y 0.8 Hz 1H, H-13); 3.95 (t, 1H, *J* = 3.9 Hz, H-15); 3.79 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3.53 (dd, *J* = 16 y 4.4 Hz 1H, H-16); 3.19 (dd, *J* = 16 y 5 Hz, 1H, H-16); 3.14 (t, *J* = 13.4 Hz, 1H, H-12); 3.04 (dd, *J* = 14 y 6.5 Hz, 1H, H-12); 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{C}_6\text{H}_6$ , 63 MHz)  $\delta$ : 202.7 (C-10); 201.9 (C-14); 170.4 (COO); 137.5 (C-8); 126.9 (C-4); 125.2 (C-9); 123.0 (C-6); 119.9 (C-5); 115.9 (C-2); 110.0 (C-7); 108.3 (C-3); 69.7 (C-11); 62.7 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COO}$ ); 62.4 (C-15); 48.7 (C-13); 42.4 (C-12); 32.2 ( $\text{NCH}_3$ ); 31 (C-16); 14.6 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ).

**IR:** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1729 (CO), 1249 (C-Br)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Análisis elemental:**

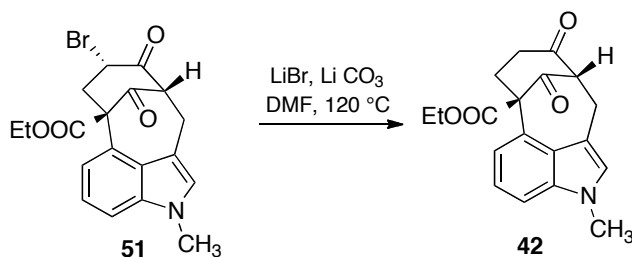
Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}_4$  (M = 483.15): %C 47.23      %H 3.22      %N 2.90

Experimental                                      %C 47.48      %H 3.27      %N 2.91

**Punto de fusión:** 151-151 °C.

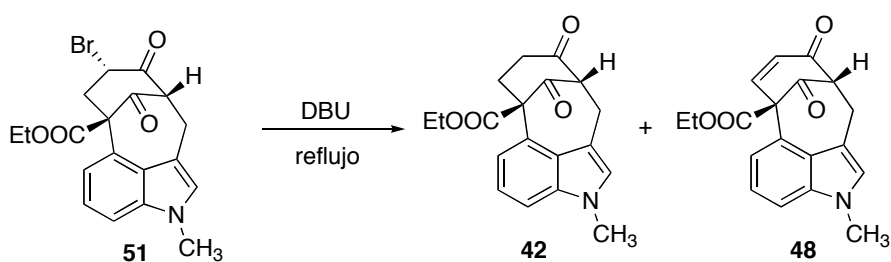
#### 5.2.4.1 Intentos de deshidrohalogenación en el compuesto 51.

Método A: LiBr y LiCO<sub>3</sub> en DMF



Un solución del compuesto **47** (55 mg, 0.11 mmol) en DMF anhidra (1.5 mL) se añade a una suspensión de LiBr seco (40 mg, 0.44 mmol, 4eq) y Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 mg, 0.41 mmol, 3.8 eq) en DMF anhidra (2 mL) a 120 °C bajo atmósfera de argón. La reacción se agita a 120 °C durante 12 horas y después, la mezcla se enfría hasta t.a., se diluye con una solución saturada de cloruro sódico (2 mL) y se extra con éter etílico ( 3X 10 mL). El conjunto de fases orgánicas se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente en el rotavapor, obteniendo 9.7 mg (22%) del compuesto **40** junto con 12.1 mg (22%) de **47**.

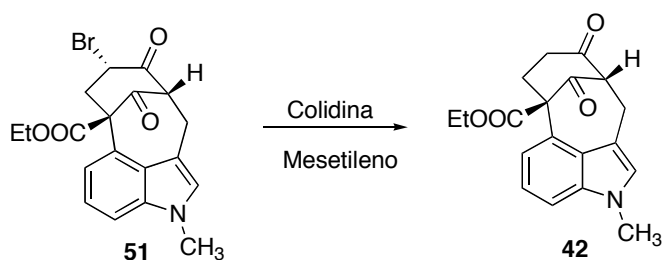
Método B: DBU en tetrahidrofurano



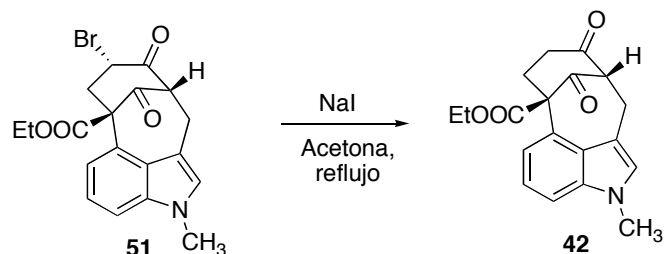


Sobre una disolución de **51** (40 mg, 0.1 mmol) en THF anhidro (5 mL) se añade DBU (0.1 mL, 0.7 mmol, 7 eq) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se salienta a reflujo durante 15 h. Cuando la reacción se ha completado, el matraz se enfría y la reacción se diluye con acetato de etilo (5 mL), se lava con una solución saturada de cloruro amónico (3 mL) y cloruro sódico (3 mL); se seca sobre sulfato sódico anhidro y finalmente se concentra a vacío, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/éter de petróleo (1:3), esto nos permite obtener una mezcla del compuesto deseado **48** (11.1 mg, 35 %), junto con el deshalogenado **42** (12.3 mg, 38%).

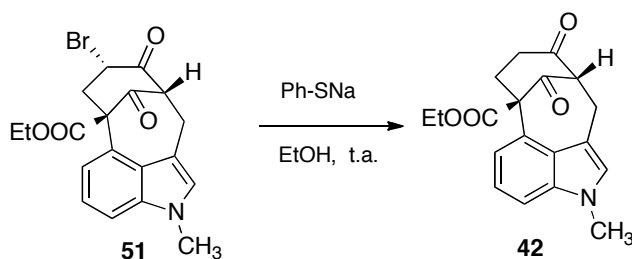
*Método C: Colidina en mesetileno.*



Una solución del bromo derivado **51** (70 mg, 0.17 mmol) en dimetilformamida anhidra (0.5 mL) y mesetileno (2 mL) se adiciona durante 15 min *vía cánula* a una mezcla a reflujo de colidina (15 mL, 1.1 mmol, 6.5 eq) y de mesetileno (5 mL) en atmósfera inerte de nitrógeno. Cinco horas más tarde, la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con éter etílico (5 mL), se lava con agua (2 x 5 mL), se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida observándose en el crudo de reacción el producto deshalogenado (**42**) con un 70 % de rendimiento (39 mg) y se recuperándose 1 mg (14 %) de Compuesto de partida (**51**).

*Método D: Ioduro sódico en acetona.*

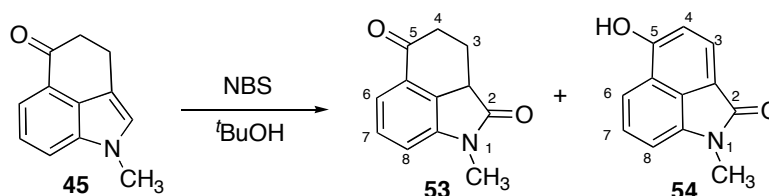
Una disolución de NaI (0.04 g, 1.1 eq) en acetona seca (4 mL) se adiciona sobre una solución de **51** (0.1 g, 0.23 mmol) en acetona seca (4 mL) bajo atmósfera inerte de argón. La mezcla resultante se deja a reflujo durante 24 horas y después se evapora el disolvente en el rotavapor. El crudo resultante se redissuelve en diclorometano y se lava con una solución de tiosulfato sódico al 5 % (3 mL) y agua (3 mL), se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto **42** (70 mg, 88 %).

*Método D: feniltiolato sódico en etanol*

A una disolución del compuesto **47** (90 mg, 0.22 mmol) en etanol absoluto (4 mL) se adiciona feniltiolato sódico (44 mg, 0.33 mmol, 1.5 eq). Tras 4 horas de reacción, esta se diluye con diclorometano (5 mL), se lava con solución saturada de cloruro sódico (2 mL), se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida obteniéndose 41.2 mg (57%) del compuesto **40**.

### 5.2.5.- OXIDACIÓN DE LA POSICIÓN 2 DEL ANILLO DE INDOL

#### 5.2.5.1- A partir de 1-metil-3,4-dihidrobenzo[cd]indol-5(1H)-ona



Sobre una disolución del compuesto **45** (0.1 g, 0.54 mmol) en *tert*-butanol (5.6 mL), se adiciona *N*-bromosuccinimida (NBS) (0.15g, 1.6 eq, 0.86 mmol). Tras comprobar por TLC que la reacción ha terminado, se evapora el disolvente a temperatura ambiente y el sólido resultante se redissuelve en diclorometano, se lava con agua y se evapora a presión reducida. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando una mezcla éter de petróleo-acetato de etilo (5:1). Se obtienen 62 mg (57 %) del oxindol **53** y 23.6 mg (22 %) del compuesto aromatizado **54**, ambos como sólidos amarillos.

#### Datos del compuesto **53**:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 7.51 (dd, *J* = 8 y 0.6 Hz, 1H, H-6); 7.41 (dt, *J* = 8 y 0.6 Hz, 1H, H-7); 7 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-8); 4.92 (dd, *J* = 13 y 5 Hz, 1H, H-2a); 3.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.95-2.61 (m, 3H, H-3 y H-4); 2.05-1.18 (m, 1H, H-3) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 196.7 (CO); 177.3 (C-2); 143.4 (C-8a); 135.6 (C-5a y C-8b); 129.4 (C-7); 118.6 (C-6); 112.0 (C-8); 42.4 (C-2a); 39.4 (C-4); 27.0 (CH<sub>3</sub>); 25.0 (C-3) ppm.

IR (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1712 (CO); 1679 (NCO)  $\text{cm}^{-1}$

**Análisis elemental:**

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (M = 201.22):	%C 71.63	%H 5.51	%N 6.96
Experimental	%C 71.83	%H 5.41	%N 6.91

**Punto de fusión:** 158-160 °C

*Datos del compuesto 54:*

$^1\text{H}$ -RMN (MeOD, 250 MHz)  $\delta$ : 7.74 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H-3); 7.61 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, H-6); 7.31 (dd,  $J$  = 8.5 y 7,1 Hz, 1H, H-7); 6.93 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H, H-8); 6.87 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H, H-4); 3.3 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$ -RMN (MeOD, 63 MHz)  $\delta$ : 170.5 (C-2); 161.7 (C-5); 140.7 (C-8a); 128.6 (C-8b); 128.4 y 128.3 (C-3 y C-7); 121.7 (C-5a); 118.0 (C-2a); 117.8 (C-6); 113.3 (C-4); 107.5 (C-8); 26.9 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

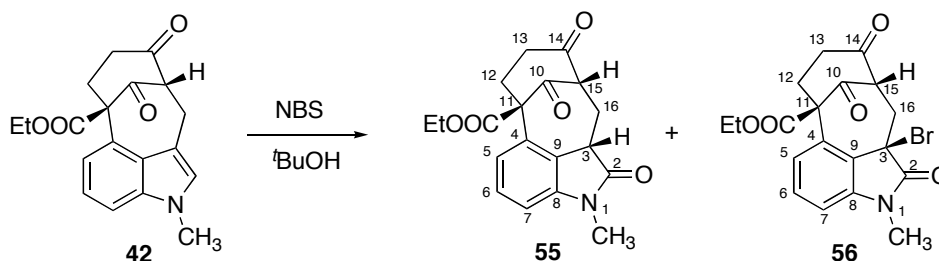
IR (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 3339 (OH), 1680 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

**Análisis elemental:**

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_2$ (M = 199.21):	%C 72.35	%H 4.55	%N 7.03
Experimental	%C 72.59	%H 4.52	%N 6.91

**Punto de fusión:** > 240 °C

**5.2.5.2- A partir de (11*R*\*, 15*S*\*)-10,14-dioxo-1-metil-1,11,12,13,15,16-hexahidro-11,15-metanociclonona[*cd*]indol-11-carboxilato de etilo.**



A una disolución del compuesto **42** (1.47 g, 4.5 mmol) en *terc*-butanol (45 mL) se le adiciona lentamente *N*-bromosuccinimida (NBS) (0.8 g, 4.5 mmol, 1eq). La suspensión generada se agita a temperatura ambiente durante 5 h y cuando la reacción ha concluido, se elimina el disolvente a presión reducida a temperatura ambiente; el sólido obtenido se redisuelve en diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente obteniéndose 1.3 g del crudo de reacción en el que sólo se observa una mezcla los dos compuestos **55** y **56** en relación 1:1. Estos productos pueden ser separados por cromatografía en gel de sílice empleando una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo (1:2). Tras la columna se obtiene 0.58 g (39 %) de **55** y 0.72 mg (39 %) de **56**.

*Datos del compuesto 55:*

**<sup>1</sup>H-RMN** (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 250 MHz)  $\delta$ : 7.35 (t, 1H,  $J$  = 6.7 Hz, H-6); 6.86 (dd, 1H,  $J$  = 6.7, 0.6 Hz, H-5); 6.79 (d, 1H,  $J$  = 6.7 Hz, H-7); 4.33-4.17 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 3.59 (dd, 1H,  $J$  = 4.5, 2.6 Hz, H-3); 3.53 (d, 1H,  $J$  = 3.7 Hz, H-15); 3.22 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3.05-2.94 (m, 1H, H-16); 2.78-2.67 (m, 1H, H-12); 2.62-2.53 (m, 2H, H-12 y H-13); 2.35-2.23 (m, 2H, H-13 and H-16); 1.27 (t,  $J$  = 2.52 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 63 MHz) δ: 206.8\* y 203.6\* (C-10, C-14); 175.7 (NCO); 170.1 (COO); 144.8 (C-8); 131.8 (C-4); 130.5 (C-6); 128.1 (C-9); 120.1 (C-5); 108.4 (C-7); 67.0 (C-11); 62.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 60.2 (C-15); 41.5 (C-3); 34.8 (C-13); 30.3 (C-16); 27.4 (C-12); 26.8 (NCH<sub>3</sub>); 14.4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 2927; 1710 (CO) cm<sup>-1</sup>.

**Análisis elemental:**

Calculado para C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> (M = 341.36):	%C 66.85	%H 5.61	%N 4.1
Experimental	%C 66.81	%H 5.59	%N 4.05

**Punto de fusión:** 158-159 °C.

**Datos del compuesto 56:**

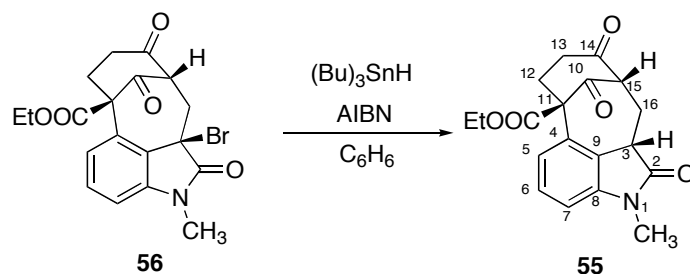
**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 7.43 (t, 1H, *J* = 3.9 Hz, H-6); 6.92 (d, 1H, *J* = 4 Hz, H-5); 6.82 (d, 1H, *J* = 4 Hz, H-7); 4.25-4.17 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 3.67 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz, H-15); 3.62 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3.28 (dd, *J* = 8 y 4.8 Hz, 1H, H-16); 2.88 (dd, *J* = 8 y 0.9 Hz 1H, H-16); 2.75-2.67 (m, 1H, H-13); 2.65-2.53 (m, 3H, 2 H-12 y H-13); 1.22 (t, *J* = 3.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 206.2 (C-14); 200.7 (C-10); 173.7 (NCO); 169.8 (COO); 143.1 (C-8); 133.5 (C-4); 132.4 (C-6); 128.8 (C-9); 121.6 (C-5); 109.2 (C-7); 67.7 (C-11); 62.6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 60.4 (C-15); 51.5 (C-3); 38.2 (C-16); 35.0 (C-12); 29.5 (C-13); 27.3 (NCH<sub>3</sub>); 14.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

### Análisis elemental:

Experimental	%C 54.15	%H 4.29	%N 3.65
--------------	----------	---------	---------

**Punto de fusión:** 163-164 °C.

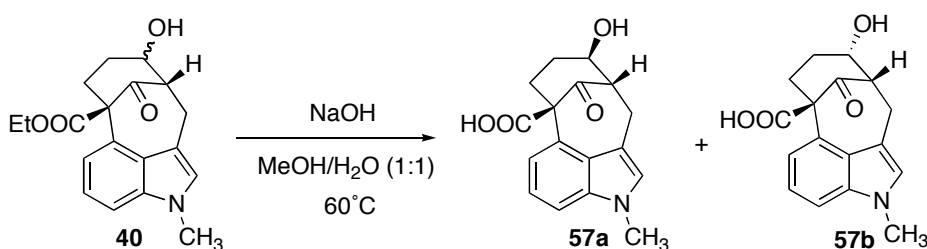
**5.2.5.3- Reducción del bromo derivado 56.**

Una mezcla del compuesto **56** (26 mg, 0.06 mmol) y azobisisobutironitrilo (AIBN), (2 mg, 0.18 eq) se disuelven en 8 mL de benceno seco; a continuación se añade hidruro de tributilestaño (0.024 mL, 0.09 mmol, 1.5 eq) y se calienta la disolución a 80 °C durante 24 h. Pasado este tiempo, se evapora el disolvente y el sólido obtenido se redisuelve en acetato de etilo (10 mL), se lava con agua (2 x 5 mL), se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida obteniéndose un crudo en el que se observa el compuesto **55** en  $^1\text{H}$ -RMN, pero que necesita ser purificado por cromatografía en gel de sílice para eliminar el derivado de estaño, empleando como mezcla de elución acetato de etilo-éter de petróleo (1:8). Se obtienen así, 10.5 mg (49 %) del compuesto **55**.



### 5.2.6 ESTUDIOS INICIALES DE MANIPULACIÓN DEL GRUPO ÉSTER

Síntesis del ácido (**11R\***, **14S\***, **15S\***) y (**11R\***, **14R\***, **15S\***)-14-hidroxi-1-metil-10-oxo-11,12,13,14,15,16-hexahidro-1*H*-11,15-metanociclonona[*cd*]indol-11-carboxílico (**57**).



Sobre una disolución del compuesto **40** (0.3 g, 0.9 mmol) en 40 mL de una mezcla agua-etanol (1:1), se adicionan 0.9 mL de NaOH 1M. La mezcla de reacción se calienta a 60 °C durante 24h; pasado este tiempo, se diluye con 40 mL de diclorometano y se acidifica con una disolución de HCl 2M. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 20 mL). El conjunto de fases orgánicas se lava con una solución saturada de cloruro sódico (20 mL), se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida. La muestra analítica fue purificada empleando una cromatografía en gel de sílice y usando como eluyente acetato de etilo, esto nos permitió obtener 0.18 g (65 %) de un sólido marrón.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 7.27-7.17 (m, 4H, H-6<sub>ab</sub> y H-7<sub>ab</sub>); 7.82 (dd, *J* = 6.4 y 1.8 Hz, 1H, H-5<sub>a</sub>); 7.33 (dd, *J* = 6.6 y 1.8 Hz, 1H, H-5<sub>b</sub>); 7.00 (da, *J* = 1 Hz, 1H, H-2<sub>b</sub>); 6.96 (s, 1H, H-2<sub>a</sub>); 4.29-4.19 (m, 2H, H-14<sub>ab</sub>); 3.76 (s, 3H, N-CH<sub>3a</sub>); 3.74 (s, 3H, N-CH<sub>3b</sub>); 3.69-3.62 (m, 1H, H-16<sub>b</sub>); 3.52-3.38 (m, 1H, H-15<sub>b</sub>); 3.32-3.10 (m, 4H, H-13<sub>ab</sub>, H-15<sub>a</sub>, H-16<sub>a</sub>); 3.08-2.78 (m, 2H, H-13<sub>ab</sub>); 2.46-2.25 (m, 2H, H-12<sub>b</sub>); 2.16 (dt, *J* = 14 y 3.3 Hz, 2H, H-12<sub>a</sub>); 1.77-1.69 8 (m, 4H, H-13<sub>ab</sub> y H-16<sub>ab</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz)  $\delta$ : 214.4 (C-10a); 213.4 (C-10b); 173.7 (COOb); 173.6 (COOa); 137.5 (C-8b); 137.4 (C-8a); 130.5 (C-4a) 130.3 (C-4b); 127.9 (C-2b); 127.8 (C-2a); 127.3 (C-3b); 126.7 (C-3a); 122.4 (C-6a); 122.3 (C-6b); 117.8 (C-5a); 117.7 (C-5b); 110.8 (C-9b); 109.8 (C-9a); 109.4 (C-7ab); 73.6 (C-14a); 70.3 (C-14b); 67.4 (C-11a); 67.2 (C11b); 56.9 (C-15a); 54.7 (C-15b); 34.8 (C-12b); 33.4 (C-12a); 33.3 (NCH<sub>3</sub>a) 33.2 (NCH<sub>3</sub>b); 28.3 (C-13a); 28 (C-13b); 27.6 (C-16a); 23.4 (C-16b) ppm.

**IR:** ( NaCl)  $\bar{\nu}$ : 3444 (OH); 1700 (CO) cm<sup>-1</sup>.

**Análisis elemental:**

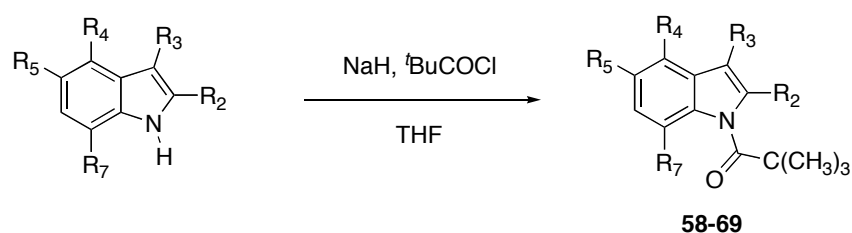
Calculado para C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> (M = 299.32):	%C 68.21	%H 5.72	%N 4.68
Experimental	%C 68.10	%H 5.71	%N 4.48

**Punto de fusión:** 91-92 °C.

### 5.3. DESARROLLO DE UN MÉTODO GENERAL DE DESPROTECCIÓN DE *N*-PIVALOILINDOLES

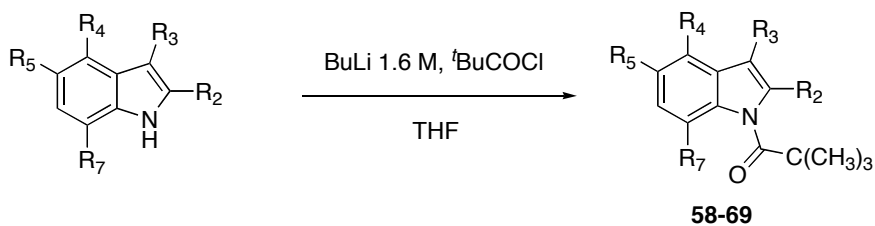
#### 5.3.1. OBTENCIÓN DE LOS *N*-PIVALOILDERIVADOS.

##### MÉTODO A

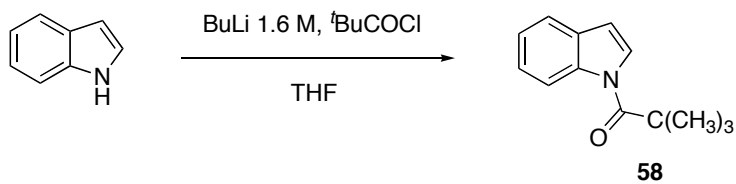


A una suspensión del NaH (2 eq) en THF seco (1 mL/mmol de NaH) se le añade una solución del indol en THF seco (2.3 mL, 2.7-13.2 mmol), bajo atmósfera de argón. Transcurridos 5 min durante los cuales se produce el desprendimiento de hidrógeno, se añade el cloruro de pivalolilo (1 eq) y la mezcla de reacción se deja agitando durante 1 h. Tras comprobar por TLC la desaparición del indol de partida, la mezcla de reacción se añade sobre una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4 mL/mmol) y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 mL). La fase orgánica se seca con sulfato sódico y se evapora a presión reducida. El crudo de la reacción es purificado en columna de gel de sílice empleando como eluyente éter de petróleo.

##### MÉTODO B.



A una disolución del derivado de indol en THF seco (5 mL, 2.55-8.5 mmol) a -78 °C y bajo atmósfera inerte se añade una solución de butyllitio 1.6 M en hexano (2 eq y 4 eq para la obtención del compuesto **66**) y tras 5 min de agitación, se añade cloruro de 2,2-dimetilpropinilo (1 eq). La mezcla de reacción se mantiene 15 min a esta temperatura y a continuación, 15 min más a -50 °C y otros 15 min a -20 °C. Transcurrido este tiempo, se vierte sobre una disolución acuosa saturada de cloruro amónico (4 mL/mmol) y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 mL). La fase orgánica se seca con sulfato sódico y se evapora a presión reducida. El crudo de la reacción es purificado en columna de gel de sílice empleando como eluyente éter de petróleo

**N-Pivaloilindol (58).**

*Datos de la reacción (método B):*

Compuesto de partida: 1 g, 8.5 mmol.

Rendimiento: 1.6 g (95 %) en forma de sólido cristalino.

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 8.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-7); 7.55 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H, H-2); 7.41 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-4); 7.25-7.09 (m, 2H, H-5 y H-6); 6.45 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-3); 1.35 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)ppm.

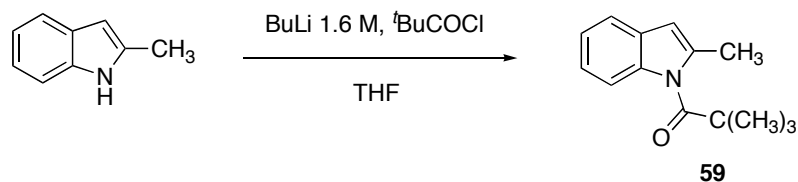
**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 176.9 (CO); 136.5 (C-7a) 129.2 (C-3a); 125.5 (C-2); 124.9 123.4 y 120.3 (C-5 y C-6); 117.1 (C-7); 108.1 (C-3); 41.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1694 (C=O) cm<sup>-1</sup>

**Análisis elemental:**

Calculado para C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO (M = 201.26):	%C 77.58	%H 7.51	%N 6.96
Experimental:	%C 77.34	%H 7.51	%N 7.04

**Punto de fusión:** 70-73 °C

**2-Metil-*N*-pivaloilindol (59).**

*Datos de la reacción (método B):*

Compuesto de partida: 1 g, 7.6 mmol.

Rendimiento: 1.6 g (97 %) en forma de un sólido de color rosa.

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 7.57-7.55 (m, 1 H, H-7); 7.35-7.22 (m, 1 H, H-4); 7.24-7.19 (m, 2H, H-5 y H-6); 6.40 (s, 1H, H-3); 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

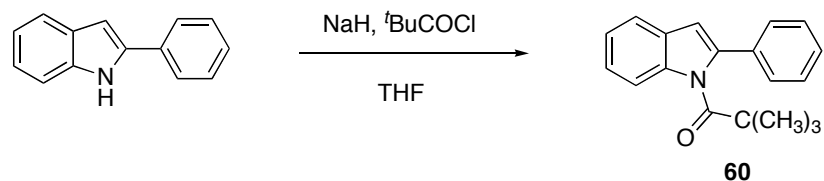
**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 186.3 (CO); 136.1 (C-2); 135.9 (C-7a); 128.6 (C-3a); 121.7 (C-4); 120.9 (C-5); 119.9 (C-6); 111.9 (C-7); 104.4 (C-3); 44.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 13.9 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1694 (C=O) cm<sup>-1</sup>

**Análisis elemental:**

Calculado para C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO (M = 215.29):	%C 78.10	%H 7.96	%N 6.51
Experimental:	%C 77.25	%H 7.72	%N 6.57

**Punto de fusión:** 56-58 °C

**2-Fenil-*N*-pivaloilindol (60).**

*Datos de la reacción (método A):*

Compuesto de partida: 1 g (5.17 mmol)

Rendimiento: 1.14 g (80 %), en forma de un aceite amarillo.

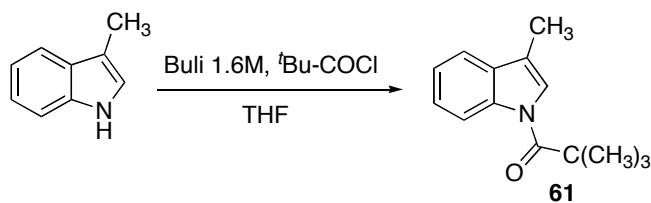
**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)  $\delta$ : 7.66 (dd,  $J = 7.2$  y  $1.7$  Hz, 1H, H-7); 7.56 (dd,  $J = 8.5$  y  $1.7$  Hz, 2H, H-2' y H-6'); 7.48-7.44 (m, 1 H, H-4'); 7.48 (td,  $J = 8.3$  y  $1.8$  Hz, 2H, H-3' y H-5'); 7.40-7.34 (m, 1 H, H-4); 7.29 (td,  $J = 7.1$  y  $1.5$  Hz, 1H, H-6); 7.22 (td,  $J = 7.1$  y  $1.3$  Hz, 1H, H-5); 6.72 (s, 1H, H-3); 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.00 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz)  $\delta$ : 187.8 (CO); 139.8 (C-7a); 137.6 (C-2); 134.4 (C-1'); 129.5 (C-3' y 5'); 128.8 (C-3a); 128.7 (C-4'); 128.3 (C-2' y 6'); 123.9 (C-5); 121.9 (C-6); 121.1 (C-4); 116.6 (C-7); 105.1 (C-3); 45.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 13.9 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1717 (C=O) cm<sup>-1</sup>

**Análisis elemental:**

Calculado para C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO (M = 277.36):	%C 82.28	%H 6.90	%N 5.05
Experimental:	%C 80.38	%H 6.73	%N 5.16

**Obtención de 3-Metil-N-pivaloilindol (61).**

*Datos de la reacción (método B):*

Compuesto de partida: 0.5 g, 3.81 mmol.

Rendimiento: 0.4 g (50 %), aceite incoloro.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 8.57 (dd, *J* = 7.9 y 0.7 Hz, 1 H, H-7); 7.54 (sa, 2 H, H-2 y H-4); 7.42-7.29 (m, 2H, H-5 y H-6); 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.55 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 177.1 (CO); 137.5 (C-7a); 130.7 (C-3a); 125.6 (C-4); 123.6 (C-5); 123.0 (C-6); 118.8 (C-2); 117.8 (C-7); 117.7 (C-3); 41.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 29.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 10.2 (CH<sub>3</sub>) ppm.

IR (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1688 (C=O) cm<sup>-1</sup>

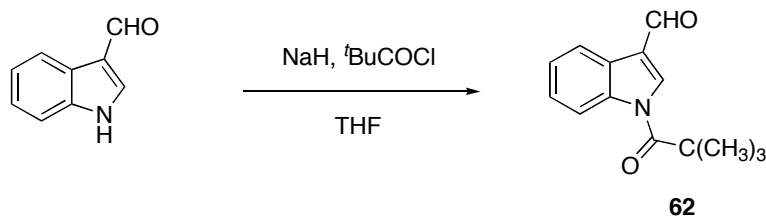
**Análisis elemental:**

Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO (M = 215.29):      %C 78.10      %H 7.96      %N 6.51

Experimental:      %C 78.35      %H 7.72      %N 6.57



### Obtención de *N*-Pivaloil-2-indolilcarbaldehído (62).



*Datos de la reacción (método A):*

Compuesto de partida: 1.23 g, 5,3 mmol

Rendimiento: 1.78 g, 92 %

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)  $\delta$ : 10.17 (s, 1H, CHO); 8.46 (dd,  $J$  = 6.8 y 1.8 Hz, 1H, H-7); 8.37 (s, 1H, H-2); 8.30 (dd,  $J$  = 6.8 y 1.8 Hz, 1H, H-4); 7.48 (td,  $J$  = 7.3 y 1.8 Hz, 1H, H-6); 7.42 (td,  $J$  = 7.3 y 1.4 Hz, 1H, H-5); 1.60 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

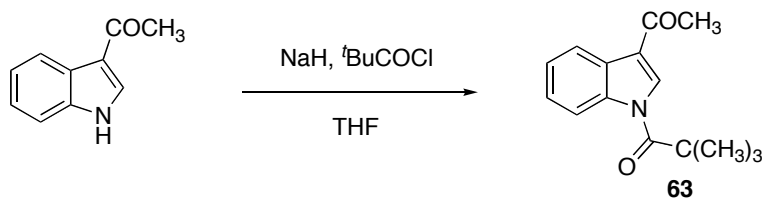
**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz)  $\delta$ : 185.7 (CHO); 177.1 (CO); 137.6 (C-7a); 135.5 (C-2); 126.8 (C-5); 125.2 (C-6); 125.0 (C-3a); 121.9 (C-3); 121.5 (C-4); 117.1 (C-7); 40.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1674 (C=O) cm<sup>-1</sup>

#### Análisis elemental:

Calculado para C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> (M= 229.27):	%C 73.34	%H 6.59	%N 6.11
Experimental:	%C 73.27	%H 6.58	%N 6.12

**Punto de fusión:** 105-106 °C

**3-Acetil N-pivaloilindol (63)**

*Datos de la reacción (método A):*

Compuesto de partida: 0.43 g, 2.7 mmol

Rendimiento: 0.62 g, 95 %

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)  $\delta$ : 8.39-8.35 (m, 1H, H-7); 8.26-8.23 (m, 1H, H-4); 8.25 (s, 1 H, H-2); 7.33-7.29 (m, 2H, H-5 y H-6); 2.51 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 1.49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz)  $\delta$ : 193.6 (C=OCH<sub>3</sub>); 177.1 (CON); 137.2 (C-7a); 131.4 (C-2); 126.1 y 125.0 (C-5 y C-6); 126.1 (C-3a); 121.9 (C-4); 121.0 (C-3); 116.8 (C-7); 41.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 27.9 (COCH<sub>3</sub>) ppm.

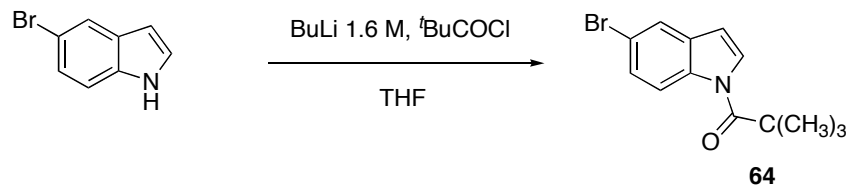
**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1656 (CO) cm<sup>-1</sup>

**Análisis elemental:**

Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (M =243.30):      %C 74.05      %H 7.04      %N 5.76

Experimental:      %C 74.02      %H 7.02      %N 5.86

**Punto de fusión:** 142-143 °C

**Obtención de 5-Bromo *N*-pivaloilindol (64).**

*Datos de la reacción (método B):*

Compuesto de partida: 0.5 g, 2.55 mmol

Rendimiento: 0.7 g, 97%

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 8.41 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-7); 7.76 (d, *J* = 3.85 Hz, 1 H, H-2); 7.69 (d, *J* = 2 Hz, 1H, H-4); 7.45 (dd, *J* = 9 y 2 Hz, 1H, H-6); 6.58 (d, *J* = 3.85 Hz, 1H, H-3); 1.53 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 176.9 (CO); 135.3 (C-7a) 131.0 (C-3a); 127.7 (C-6); 126.6 (C-2); 123.0 (C-4); 118.6 (C-7); 116.6 (C-5); 107.3 (C-3); 41.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

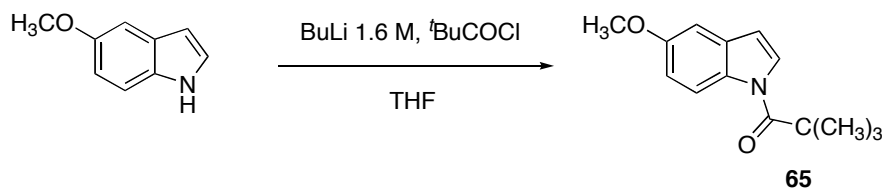
**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1698.1 (CO) cm<sup>-1</sup>

**Análisis elemental:**

Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>BrNO (M= 280.16):    %C 55.73        %H 5.04        %N 5.00

Experimental:                                    %C 55.42        %H 5.27        %N 5.28

**Punto de fusión:** 134-135 °C

**Otención de 5-metoxi-N-pivaloilindol (65).**

*Datos de la reacción (método B):*

Compuesto de partida: 0.5 g, 3.39 mmol

Rendimiento: 0.73 g, 93%

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)  $\delta$ : 8.46 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H, H-7); 7.75 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1 H, H-3); 7.06 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, H-4); 7.00 (dd,  $J$  = 9.1 y 2.4 Hz, 1H, H-6); 6.59 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H, H-2); 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 1.55 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

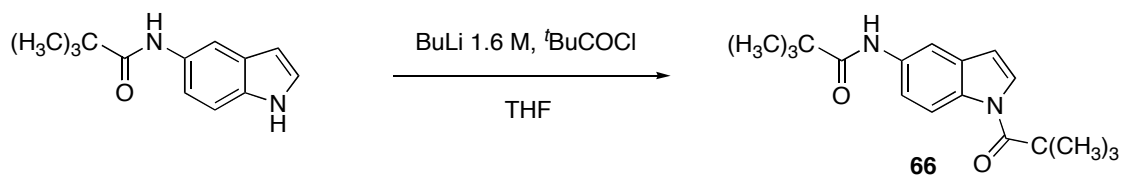
**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz)  $\delta$ : 176.7 (CO); 156.3 (C-5); 131.4 (C-3a); 130.3 (C-7a); 126.6 (C-3); 118.1 (C-7); 113.3 (C-6); 118.1 (C-7); 103.2 (C-2); 55.6 (OCH<sub>3</sub>); 41.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1698 (CO) cm<sup>-1</sup>

**Análisis elemental:**

Calculado para C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> (M = 231.29):	%C 72.70	%H 7.41	%N 6.06
Experimental:	%C 72.43	%H 7.17	%N 6.21

**Punto de fusión:** 98-101 °C

**Obtención de 5-(2,2-dimetilpropionamido)-N-pivaloilindol (66).***Datos de la reacción (método B):*

Butillitio 1.6 M en hexano: 4 eq

Cloruro de 2,2-dimetilpropinilo: 2 eq.

Compuesto de partida: 1 g, 3.32 mmol

Rendimiento: 1.22 g, 88%

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$ : 8.44 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H, H-7); 8.09 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1 H, H-4); 7.74 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H, H-3); 7.47 (s, 1H, NH); 7.21 (dd,  $J$  = 9 y 2 Hz, 1H, H-6); 6.58 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H, H-2); 1.53 (s, 9H,  $\text{NCOC}(\text{CH}_3)_3$ ); 1.36 (s, 9H,  $\text{NHCOC}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

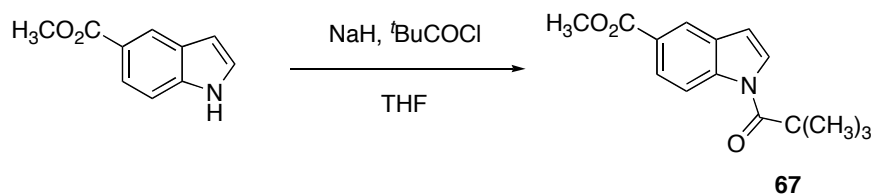
$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 176.9 (NCO); 176.6 (NHCO); 133.8 (C-5) 133.4 (C-7a); 129.9 (C-3a); 126.3 (C-3); 117.7 (C-6); 117.4 (C-7); 111.9 (C-4); 108.4 (C-2); 41.1 ( $\text{NCO}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ); 39.5 ( $\text{NHCOC}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ); 28.6 ( $\text{NCOC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ); 27.6 ( $\text{NHCOC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ) ppm .

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 3336 (NH); 1661 (2 x CO)  $\text{cm}^{-1}$

**Análisis elemental:**

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (M = 300.4):	%C 71.97	%H 8.05	%N 9.33
Experimental:	%C 71.80	%H 7.93	%N 9.21

**Punto de fusión:** 208-209 °C.

**Obtención de *N*-pivaloil-5-indolilcarboxilato de metilo (67)**

*Datos de la reacción (método A):*

Compuesto de partida: 0.5 g, 2.8 mmol

Rendimiento: 0.67 g, 91 %

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 8.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-7); 8.30 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-4); 8.05 (dd, *J* = 8.9 y 1.5 Hz, 1H, H-6); 7.82 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-2); 6.71 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-3); 3.96 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 1.54 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

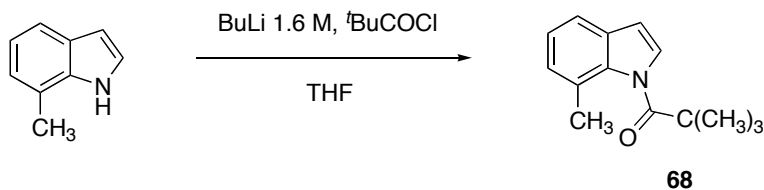
**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 177.2 (CO); 167.9 (COO); 139.3 (C-7a) 129.1 (C-3a); 126.8 (C-2); 126.3 (C-6); 125.3 (C-5); 122.7 (C-4); 116.9 (C-7); 108.5 (C-3); 52.1 (COOCH<sub>3</sub>); 41.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1714 (COOCH<sub>3</sub>); 1653 (NCO) cm<sup>-1</sup>

**Análisis elemental:**

Calculado para C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> (M = 259.30):	%C 69.48	%H 6.61	%N 5.40
Experimental:	%C 69.52	%H 6.71	%N 5.46

**Punto de fusión:** 97 -98°C

**Obtención de 7-metil-*N*-pivaloilindol (68).***Datos de la reacción (método B):*

Compuesto de partida: 0.7 g, 5.3 mmol

Rendimiento: 1.06 g (92 %). Sólido blanco.

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)  $\delta$ : 7.51 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H, H-2); 7.51 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, H-4); 7.35 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H-5); 7.19 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H-6); 6.66 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H, H-3); 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.59 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

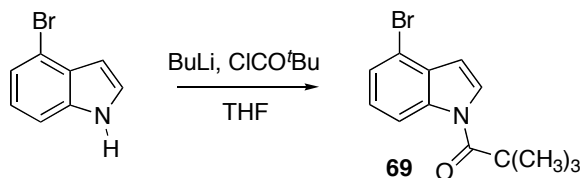
**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz)  $\delta$ : 178.7 (CO); 136.6 (C-7a\*); 130.6 (C-7); 127.1 (C-6); 125.7 (C-2); 125.5 (C-3a); 123.3 (C-5); 118.4 (C-4); 107.2 (C-3); 41.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 21.4. (CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1704 (NCO) cm<sup>-1</sup>

**Análisis elemental:**

Calculado para C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO (M = 215.29):	%C 78.10	%H 7.96	%N 6.51
Experimental:	%C 78.04	%H 7.66	%N 6.58

**Punto de fusión:** 55-56 °C

**Obtención de 4-bromo-*N*-pivaloilindol (69)**

*Datos de la reacción (método B):*

Compuesto de partida: 0.5 g 2.5 mmol

Rendimiento: 0.35 g, 50 % de un sólido blanco

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 8.50 (d, *J* = 8.30 Hz, 1H, H-7); 7.82 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-2); 7.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-5); 7.23 (t, *J* = 8 Hz, 1H, H-6); 6.73 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-3); 1.56 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 178.1 (CO); 138.1 (C-7a); 130.9 (C-3a); 127.4, 127.1 y 126.9 (C-2, C-6 y C-5); 117.2 (C-7); 115.3 (C-4); 108.9 (C-3); 42.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 29.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

IR (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1701 (CO); 1418, 1305, 1173 (C-Br), cm<sup>-1</sup>

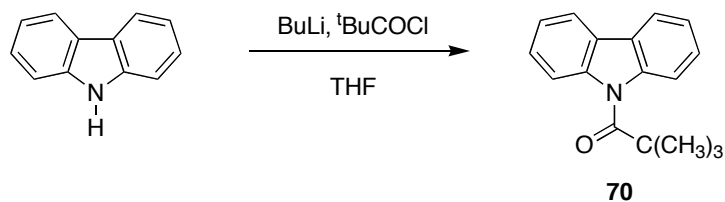
**Análisis elemental:**

Calculado para C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> BrNO (M = 280.16)	%C 55.73	%H 5.04	%N 5.00
Experimental:	%C 55.55	%H 4.96	%N 5.10

**Punto de fusión:** 65-66 °C (lit. 61-63°C).<sup>84</sup>

<sup>84</sup> Cornella, J.; Lu, P.; Larrosa, I. *Org. Lett.*, **2009**, 11, 5506-5509.



**Obtención de 9-pivaloilcarbazol (70).****Datos de la reacción (método B):**

Compuesto de partida: 0.4 g 2.4 mmol

Rendimiento: 0.58 g, 98 %

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 7.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-4 y H-5); 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-1 y H-8); 7.35 (td, *J* = 7.5 y 1.3 Hz, 2H, H-2 y H-7); 7.22 (td, *J* = 7.5 y 1.3 Hz, 2H, H-3 y H-6); 1.43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz)δ: 184.0 (CO); 139.1 (C-8a y C-8b); 126.3 (C-2 y C-7) 124.6 (C-4a y C-4b); 121.8 (C-3 y C-6); 120.0 (C-4 y C-5); 113.7 (C-1 y C-8); 43.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

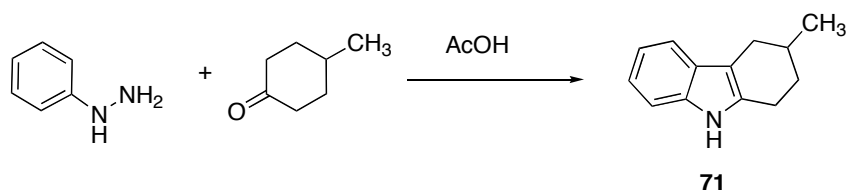
**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1691 (NCO) cm<sup>-1</sup>

**Análisis elemental:**

Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO (M = 251.32):      %C 81.24      %H 6.92      %N 5.57

Experimental:      %C 81.16      %H 6.86      %N 5.56

**Punto de fusión:** 244-245 °C

**Obtención de 3-metil-N-pivaloilindol-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (72)****a) Síntesis de Fischer del 3-metil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (71).**

Una solución de clorhidrato de fenilhidracina (20 g, 0.185 mmol, 1.4 eq) en ácido acético glacial (80 ml) se calienta en un baño a 125-130 °C. Cuando empieza el reflujo, se adiciona gota a gota y con agitación una solución de 4-metilciclohexanona (14,52 g, 0.132 mmol) en ácido acético glacial (20 ml). La reacción es exotérmica, haciendo que el reflujo se vuelva más vigoroso. Terminada la adición se prolonga el calentamiento durante 60-90 min, y se enfría la mezcla de reacción en baño de hielo. Se adicionan sobre ella 120 ml de una mezcla de agua y hielo y el precipitado formado se filtra a vacío y se lava con ácido acético (2 x 20 ml), a continuación con agua hasta que el filtrado no sea ácido y, finalmente, con una pequeña cantidad de etanol, obteniéndose 32.86 g (96 %) del compuesto ciclado **71**.

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 7.38 (sa, 1H, NH); 7.30 (dd, *J* = 6.6 y 2.2 Hz, 1H, H-5); 7.58 (dd, *J* = 6.6 y 2.2 Hz, 1H, H-8); 6.96 (td, *J* = 7.0 y 1.6 Hz, 1H, H-6); 6.92 (td, *J* = 7.0 y 1.6 Hz, 1H, H-7); 2.68 (dd, *J* = 10.4 y 5.7 Hz, 1H, H-4); 2.62-2.45 (m, 2H, H-1); 2.19-2.02 (m, 1H, H-4); 1.72-1.87 (m, 2H, H-2 y H-3); 1.30-1.51 (m, 1H, H-2); 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 136.3 (C-8a); 134.3 (C-9a); 128.1 (C-4b); 121.4 (C-6); 119.5 (C-7); 118.2 (C-5); 110.8 (C-8); 110.5 (C-4a); 31.9 (C-2); 30.1 (C-3); 29.8 (C-4); 23.3 (C-1); 22.4 (CH<sub>3</sub>) ppm.

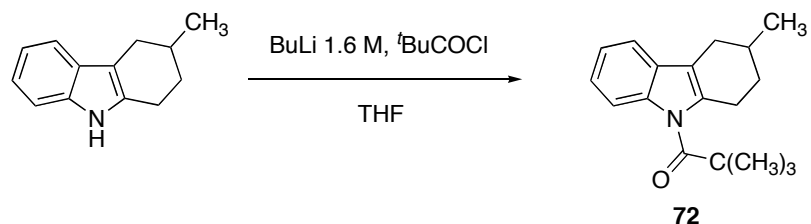
IR (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 3395 (NH), 2904, 1453  $\text{cm}^{-1}$

**Análisis elemental:**

Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}$ (M = 185.12):	%C 84.28	%H 8.16	%N 7.56
-------------------------------------------------------------------	----------	---------	---------

Experimental:	%C 84.06	%H 8.37	%N 7.55
---------------	----------	---------	---------

**Punto de fusión:** 113-115 °C

**b) Síntesis de 3-Metil-N-pivaloilindol-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol (72)**

*Datos de la reacción (método B):*

Compuesto de partida: 0.7 g 3.7 mmol

Rendimiento: 0.86 g, (85 %)

**$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$ : 7.47-7.40 (m, 2H, H-5 y H-8); 7.21 (td,  $J = 7.2$  y  $2.1$  Hz, 1H, H-6); 7.17 (td,  $J = 7.2$  y  $1.6$  Hz, 1H, H-7); 2.89-2.66 (m, 3H, H-4, 2 x H-1); 2.35-2.23 (m, 1H, H-4); 2.03-1.96 (m, 2H, H-2 y H-3); 1.65-1.50 (m, 1H, H-2); 1.48 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 1.18 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 184.7 (CO); 135.7 (C-8a); 135.6 (C-9a); 128.8 (C-4b); 122.0 (C-6); 120.9 (C-7); 118.0 (C-5); 114.4 (C-4a); 112.8 (C-8); 43.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 31.5 (C-2); 29.3 (C-4); 28.9 (C-3); 28.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 23.8 (C-1); 21.6 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (NaCl)  $\bar{\nu}$ : 1701 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

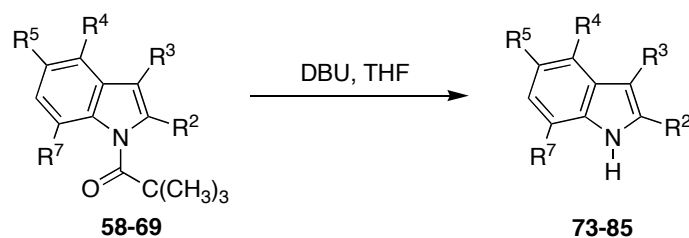
**Análisis elemental:**

Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}$  ( $M = 269.38$ ):      %C 80.26      %H 8.61      %N 5.20

Experimental:      %C 79.99      %H 8.33      %N 5.16

### 5.3.2- DESPROTECCIÓN DE N-PIVALOILINDOLES

#### 5.3.2.1.Procedimientos generales:

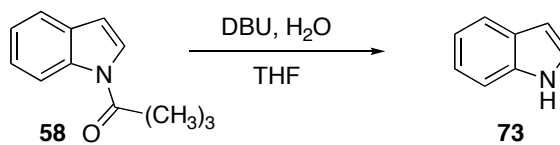


#### MÉTODO A

Sobre una disolución del pivaloil indol correspondiente en THF (3 mL por mmol), se añade gota a gota DBU (4 eq). Transcurridos 5 minutos se añade agua (2 eq) y la mezcla resultante se agita hasta que la reacción se completa. En ese momento se añade sobre la mezcla de reacción una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL por mmol). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 10 mL) y el conjunto de fases orgánicas se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se elimina el disolvente evaporando a vacío.

#### MÉTODO B

Sobre una disolución del pivaloil indol en THF (3 mL por mmol), se añade gota a gota DBU (4 eq). Transcurridos 5 minutos se añade agua (2 eq) y la mezcla resultante se lleva a reflujo (70 °C) hasta que la reacción se completa. En ese momento se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente y se añade sobre la mezcla de reacción una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL por mmol). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 10 mL) y el conjunto de fases orgánicas se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se elimina el disolvente evaporando a vacío.

**Desprotección de *N*-pivaloilindol (58)****Método A**

Compuesto de partida: 0.4 g; 1.83 mmol

Tiempo de reacción: 24 h

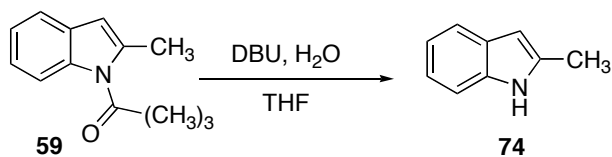
Rendimiento: 0.22 g (99%)

**Método B**

Compuesto de partida: 0.4 g; 1.83 mmol

Tiempo de reacción: 3 h

Rendimiento: 0.21 g (88%)

**Desprotección del 2-metil N-pivaloilindol (59)****Método A**

Compuesto de partida: 0.150 g; 0.7 mmol

Tiempo de reacción: 72 h

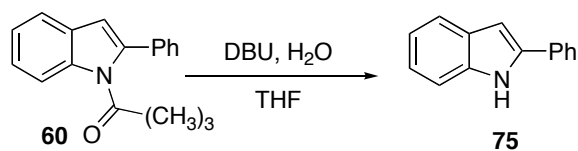
Rendimiento: 92 mg (95 %)

**Método B**

Compuesto de partida: 0.359 g; 1.7 mmol

Tiempo de reacción: 4 h

Rendimiento: 0.14 g (60 %)

**Desprotección del 2-fenil *N*-pivaloilindol (60)****Método A**

Compuesto de partida: 0.245 g; 0.88 mmol

Tiempo de reacción: 96 h

Rendimiento: 3 mg (2 %).

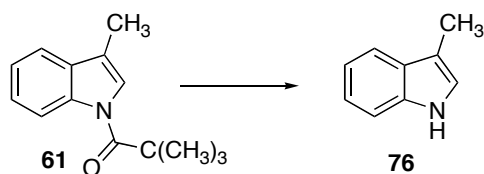
**Método B**

Compuesto de partida: 0.245 g; 0.93 mmol

Tiempo de reacción: 24 h

Rendimiento: 58 mg (33 %)



**Desprotección del 3-metil-N-pivaloilindol (61)****Método A**

Compuesto de partida: 55 mg; 0.25 mmol

Tiempo de reacción: 120 h

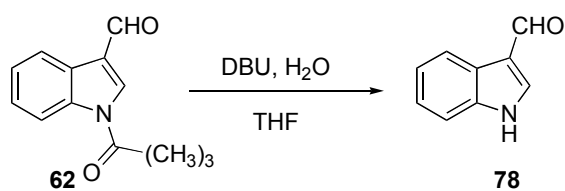
Rendimiento: 29 mg (89%)

**Método B**

Compuesto de partida: 65 mg; 0.31 mmol

Tiempo de reacción: 24 h

Rendimiento: 25 mg (65%)

**Desprotección del *N*-pivaloilindol-3-carbaldehído (62).****Método A**

Compuesto de partida: 0.2 g, 0.9 mmol.

Tiempo de reacción: 12 h.

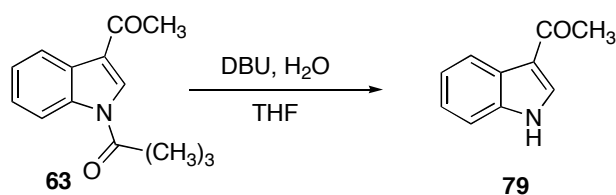
Rendimiento: 0.12 g (90 %).

**Método B**

Compuesto de partida: 0.2 g, 0.9 mmol.

Tiempo de reacción: 4 h.

Rendimiento: descomposición.

**Desprotección del 2-acetil *N*-pivaloilindol (63)****Método A**

Compuesto de partida: 0.230 g, 0.9 mmol.

Tiempo de reacción: 5 h.

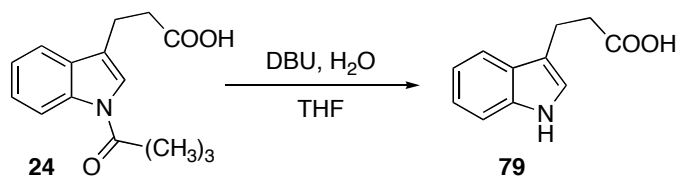
Rendimiento: 0.14 g (93 %).

**Método B**

Compuesto de partida: 0.230 g, 0.9 mmol.

Tiempo de reacción: 45 min.

Rendimiento: 0.13 g (83%).

**Desprotección del ácido 3-(1'-pivaloil-3-indolil)propiónico (24).****Método A:**

Compuesto de partida: 0.217 g, 0.8 mmol.

Tiempo de reacción: 72 h.

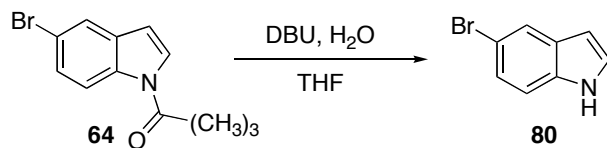
Rendimiento: 47 mg (30 %)

**Método B:**

Compuesto de partida: 0.217 g, 0.8 mmol.

Tiempo de reacción: 6 h

Rendimiento: : 72 mg (47 %)

**Desprotección del 5-bromo *N*-pivaloilindol (64)****Método A**

Compuesto de partida: 0.150 g; 0.54 mmol.

Tiempo de reacción: 24 h.

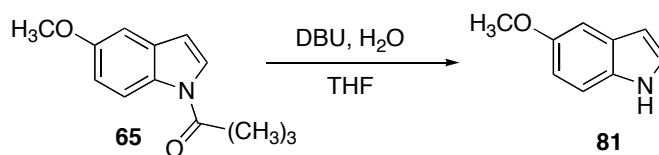
Rendimiento: 0.1 g (99 %).

**Método B:**

Compuesto de partida: 0.2 g; 0.72 mmol.

Tiempo de reacción: 3 h.

Rendimiento: 0.12 g (82 %).

**Desprotección del 5-metoxi *N*-pivaloilindol (65)****Método A**

Compuesto de partida: 0.150 g; 0.65 mmol.

Tiempo de reacción: 72 h.

Rendimiento: 0.092 g (97 %).

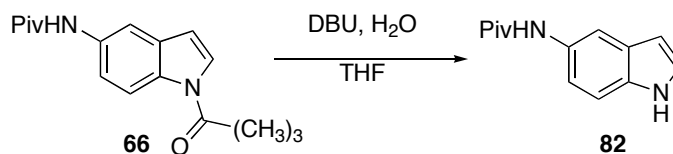
**Método B**

Compuesto de partida: 0.2 g; 0.86 mmol.

Tiempo de reacción: 18 h.

Rendimiento: 0.12 g (94 %)

### Desprotección del 5-(2, 2-dimetilpropionamido)-*N*-pivaloilindol (**66**)<sup>85</sup>



#### Método A

Compuesto de partida: 0.2 g; 0.67 mmol.

Tiempo de reacción: 72 h.

Rendimiento: 0.13 g (90 %).

#### Método B

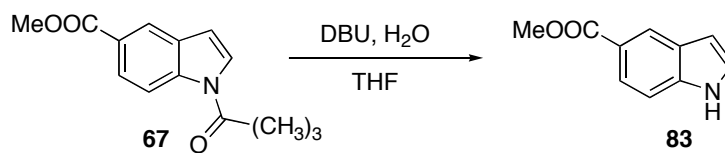
Compuesto de partida: 0.15 g; 0.5 mmol

Tiempo de reacción: 18 h

Rendimiento: 93 mg (87 %).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ: 8.40 (sa, 1H, NH); 7.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-4); 7.36 (sa, 1H, NH<sup>t</sup>Bu); 7.33-7.21 (m, 3H, H-3, H-5 y H-6); 6.52-6.51 (m, 1H, H-2); 1.24 (s, 9H, NCOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

<sup>85</sup> Wang, X.; Lane, B. S.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 4996-4997.

**Desprotección del *N*-pivaloil-5-indolilcarboxilato de metilo (67).****Método A**

Compuesto de partida: 150 mg; 0.58 mmol.

Tiempo de reacción: 18 h.

Rendimiento: 94 mg (89 %).

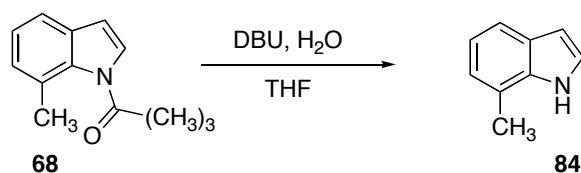
**Método B**

Compuesto de partida: 0.14 g; 0.5 mmol

Tiempo de reacción: 3 h

Rendimiento: 84 mg (85 %).



**Desprotección del 7-metil *N*-pivaloilindol (68)****Método A**

Compuesto de partida: 0.147g; 0.68 mmol.

Tiempo de reacción: 72 h.

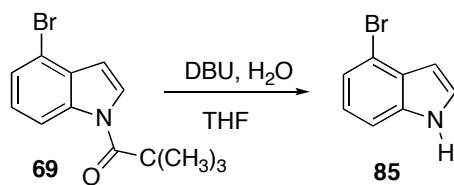
Rendimiento: 89 mg (89 %).

**Método B**

Compuesto de partida: 89 mg; 0.4 mmol

Tiempo de reacción: 24 h

Rendimiento: 43 mg (75 %)

**Desprotección del 4-bromo-3-1'pivaloilindol (69)****Método A**

Compuesto de partida: 71 mg, 0.25 mmol.

Tiempo de reacción: 18 h.

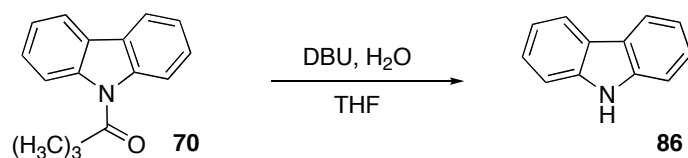
Rendimiento: 46 mg (93 %).

**Método B**

Compuesto de partida: 80 mg, 0.28 mmol.

Tiempo de reacción: 3 h.

Rendimiento: 52 mg (94 %).

**Desprotección del *N*-pivaloilcarbazol (70).****Método A**

Compuesto de partida: 0.12 g; 0.47 mmol.

Tiempo de reacción: 24 h.

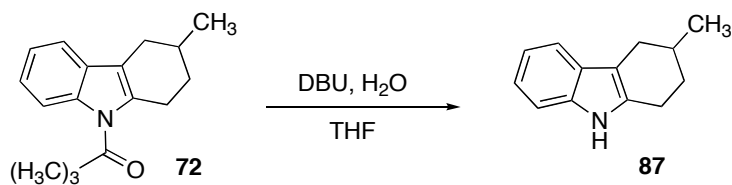
Rendimiento: 76 mg, (91 %).

**Método B**

Compuesto de partida: 0.13 g; 0.52 mmol.

Tiempo de reacción: 3 h.

Rendimiento: 74 mg (82 %).

**3-Metil-*N*-pivaloilindol-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol (72)****Método A**

Compuesto de partida: 150 mg; 0.56 mmol

Tiempo de reacción: 72 h

Rendimiento: 98 mg (90 %)

**Método B**

Compuesto de partida: 0.234 g; 0.87 mmol

Tiempo de reacción: 5 h

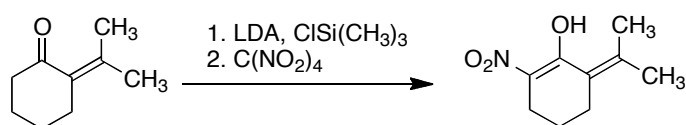
Rendimiento: 0.150 g (88 %).



## **6. CONCLUSIONES**

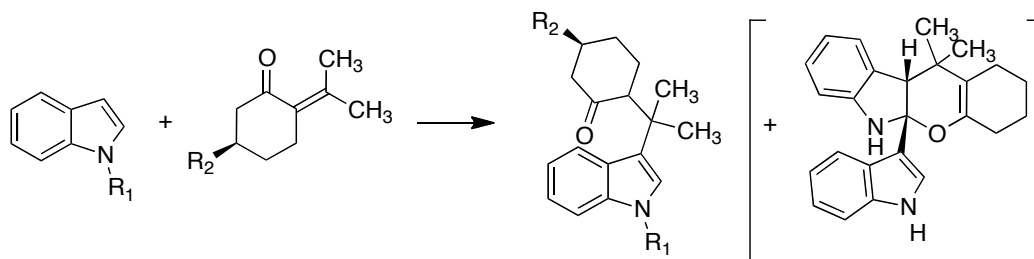


1. La ruta óptima para la preparación de  $\alpha$ -nitro- $\alpha'$ -isopropilidenciclohexanonas se basa en la *O*-sililación de la de la correspondiente cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada por tratamiento de su enolato de litio con cloruro de trimetilsililo, seguida de nitración empleando tetranitrometano como electrófilo.

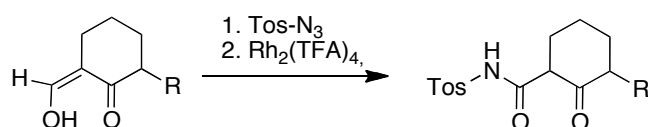


2. Las reacciones entre derivados de indol y  $\alpha$ -isopropilidenciclohexanonas fracasan en presencia de muchos de los ácidos de Lewis habitualmente empleados como catalizadores de adiciones de Michael, mientras que el empleo de yodo como promotor proporciona el producto deseado acompañado de un derivado de indolo[2,3-*b*]cromano. Las condiciones óptimas para la adición de Michael implican el uso de irradiación ultrasónica en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico.

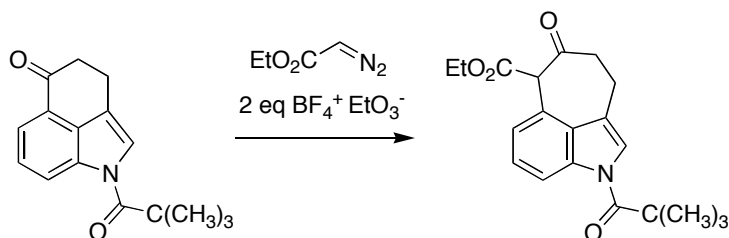




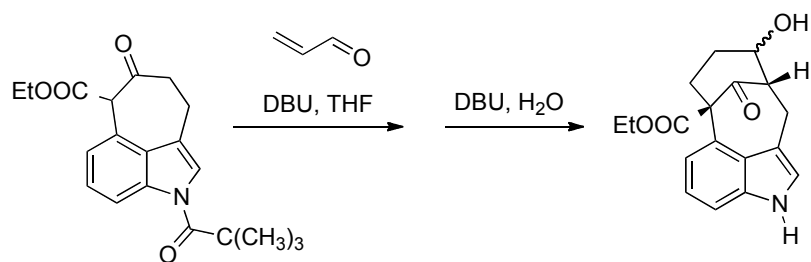
3. La reacción entre derivados de 2-formilciclohexanona y tosilhidrazina, seguida del tratamiento del crudo de reacción con trifluoroacetato de rodio, proporciona un nuevo acceso a N-tosil- $\beta$ -cetoamidas cíclicas.



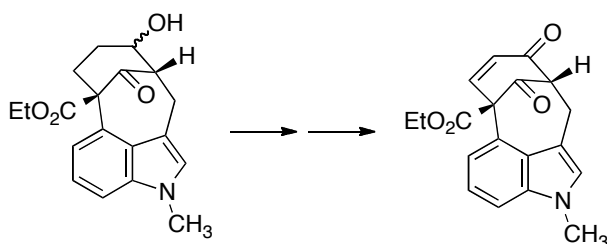
4. El tratamiento de la cetona de Kornfeld con diazoacetato de etilo en presencia de tetrafluoroborato de trietiloxonio permite su expansión regioselectiva a un sistema de ciclohepta[*cd*]indol, con excelente rendimiento.



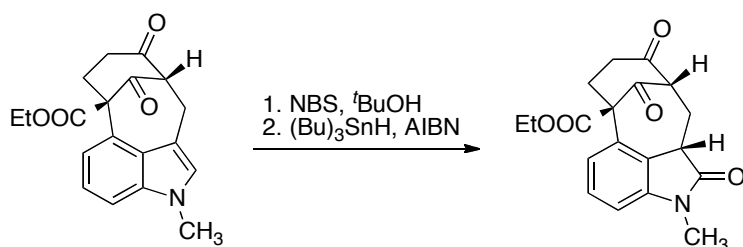
5. El tratamiento del producto de la reacción de expansión mencionado en la conclusión anterior con acroleína en presencia de DBU en tetrahidrofurano conduce a la síntesis más eficaz descrita hasta la fecha de un compuesto que contiene el núcleo tetracíclico completo de la welwistatina. Esta transformación transcurre a través de un proceso dominado aniónico que comprende una adición de Michael y una adición aldólica secuenciales. La adición de agua al medio de reacción permite combinar estas dos reacciones con la desprotección del nitrógeno indólico.



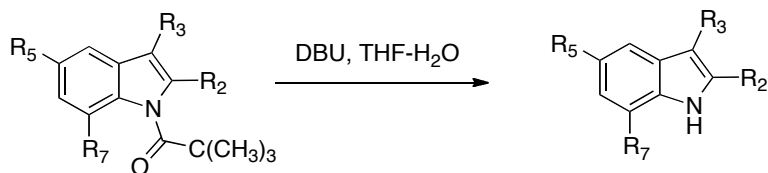
6. Esta ruta introduce un grupo hidroxilo en la posición 14, lo que permite la funcionalización posterior del anillo D de la welwistatina en las posiciones 12, 13, y 14.



7. Los derivados tetracíclicos indólicos pueden transformarse de forma diastereoselectiva en derivados de oxindol con la configuración relativa de la 3-epiwelwistatina por tratamiento con N-bromosuccinimida en alcohol *terc*-butílico, seguida de deshalogenación reductora en condiciones radicalarias.



8. La reacción con DBU en tetrahydrofurano húmedo constituye un nuevo método de desprotección de sistemas de *N*-pivaloilindol y *N*-pivaloilcarbazol.

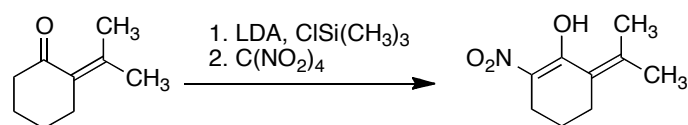




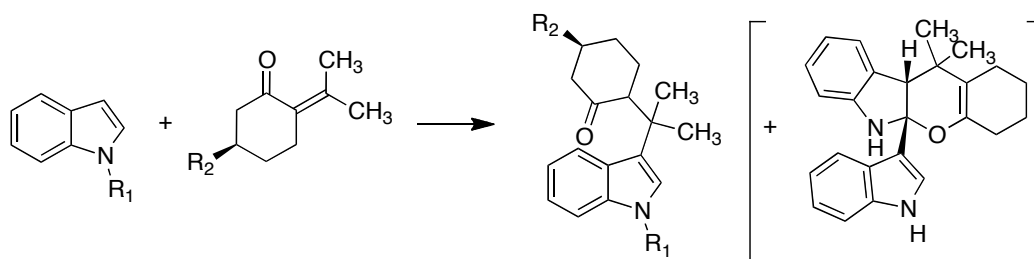
## **6. CONCLUSIONS**



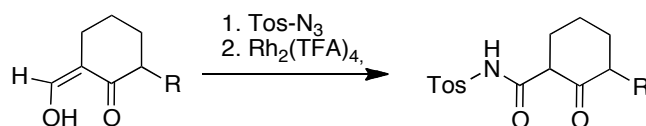
1. The optimal route for the preparation of  $\alpha$ -nitro- $\alpha'$ -isopropylidenecyclohexanones is one based on the treatment of the lithium enolate of the corresponding  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone with tetranitromethane.



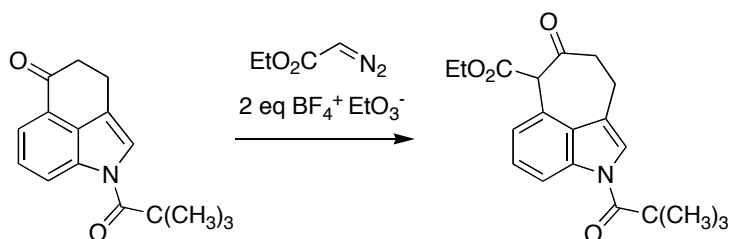
2. The reactions between indoles and  $\alpha$ -isopropylidenecyclohexanones fail in the presence of the Lewis acids commonly employed as catalysts for the Michael reaction, but can be successfully carried out under ultrasound irradiation in the presence of *p*-toluenesulfonic acid. The iodine-promoted reaction leads to an unusual tetracyclic product derived from the indolo[2,3-*b*]chromane framework, together with the expected Michael adduct.



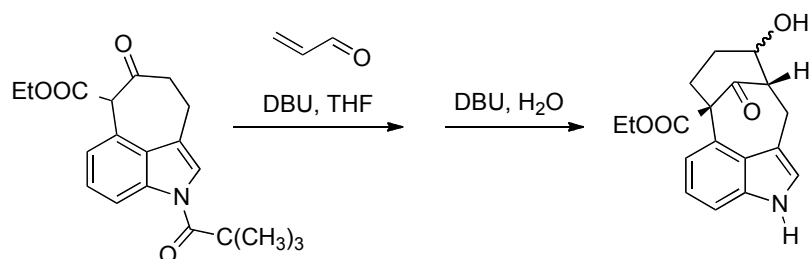
3. The reaction between 2-formylcyclohexanones and tosylhydrazines, followed by treatment of the crude product with rhodium trifluoroacetate, constitutes a new entry into cyclic *N*-tosyl- $\beta$ -ketoamides.



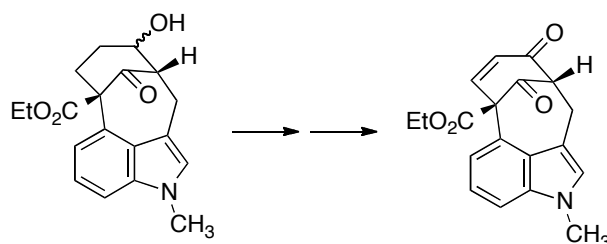
4. Treatment of Kornfeld's ketone with ethyl diazoacetate in the presence triethyloxonium tetrafluoroborate allows its regioselective, high-yielding expansion to a cyclohepta[*cd*]indol derivative.



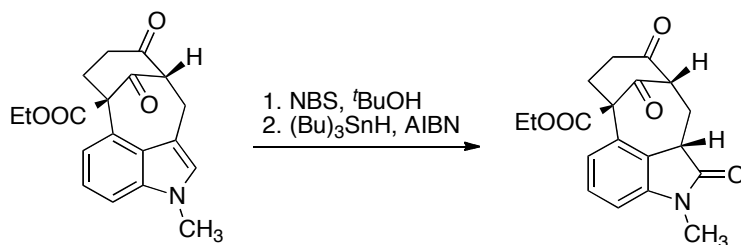
5. The reaction between the above-mentioned ring expansion product and acrolein in the presence of DBU in THF leads to the most efficient synthesis to date of the tetracyclic core of the welwistatins. This transformation comprises sequential Michael and aldol additions, and the addition of water to the reaction medium leads to a three-reaction domino process that combines these two reactions with indole deprotection.



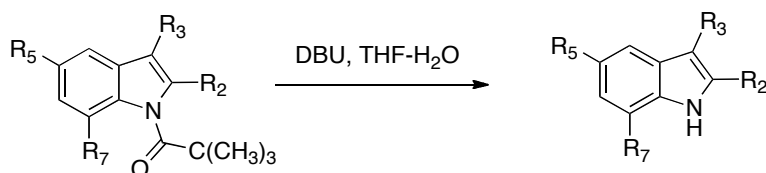
6. This route introduces a hydroxy group at C-14, allowing the subsequent functionalization of the welwistatin D ring at its C-12, C-13 and C-14 positions.



7. The tetracyclic indoles can be diastereoselectively transformed into the corresponding oxindole systems with a relative configuration identical to that of 3-epiwelwistatin by treatment with *N*-bromosuccinimide in *tert*-butyl alcohol, followed by reductive dehalogenation under free-radical conditions.



8. The reaction with DBU in wet tetrahydrofuran constitutes a new method for the deprotection of *N*-pivaloylindol and *N*-pivaloylcarbazole systems.

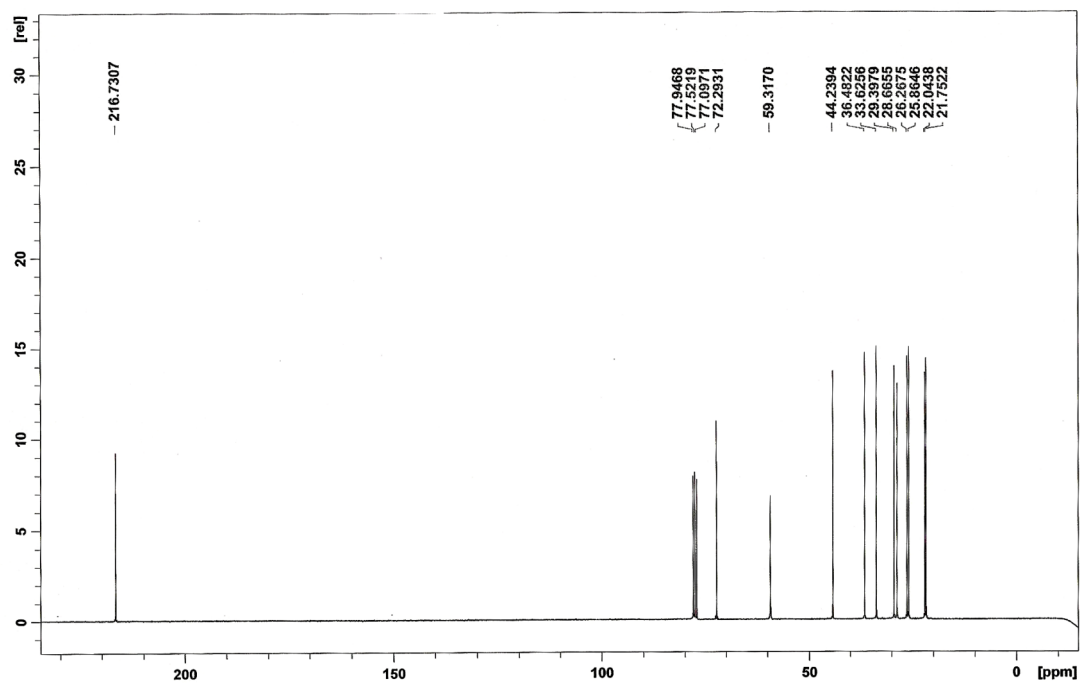
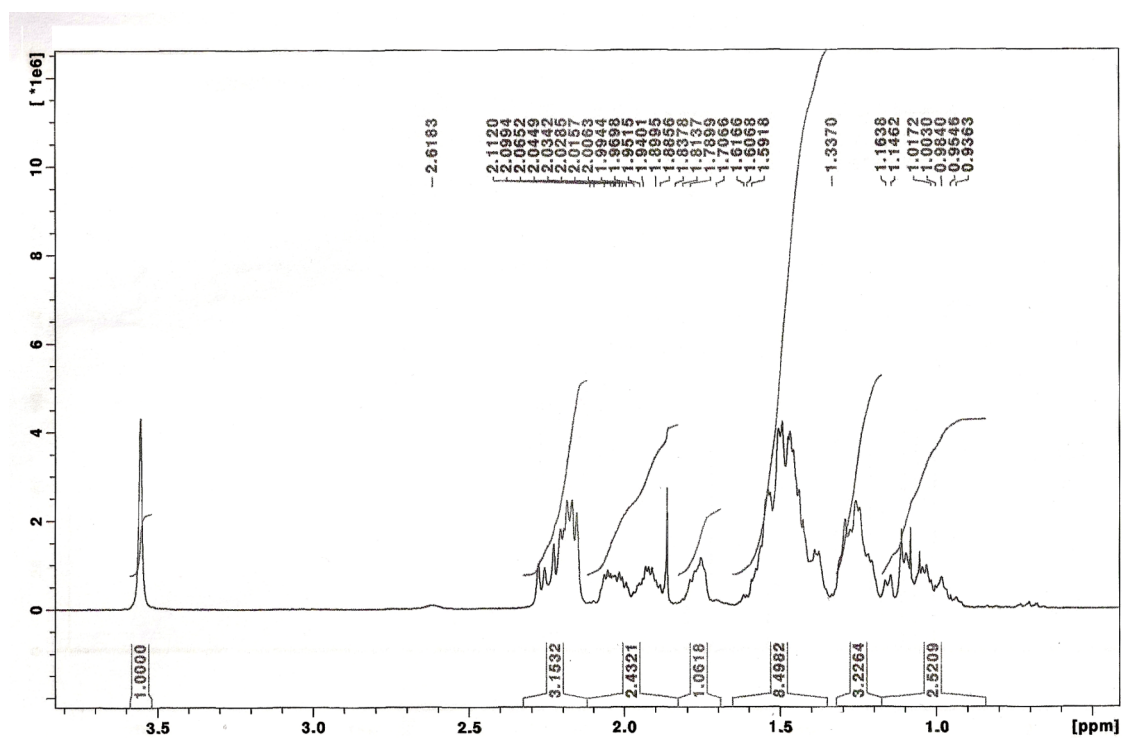


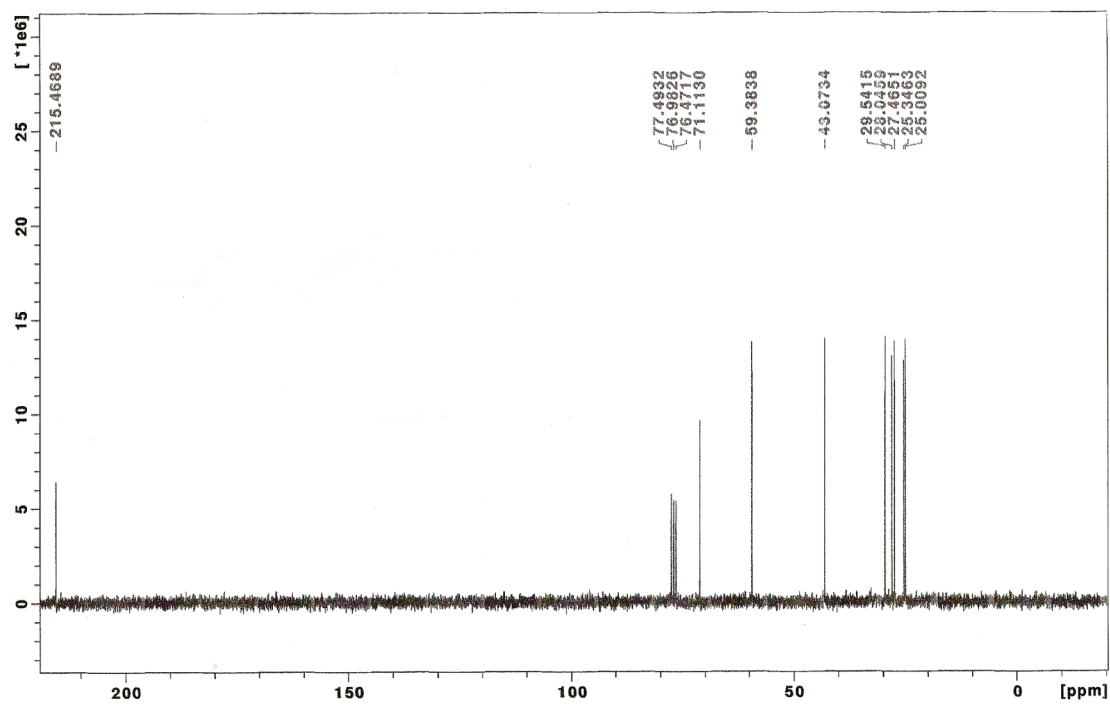
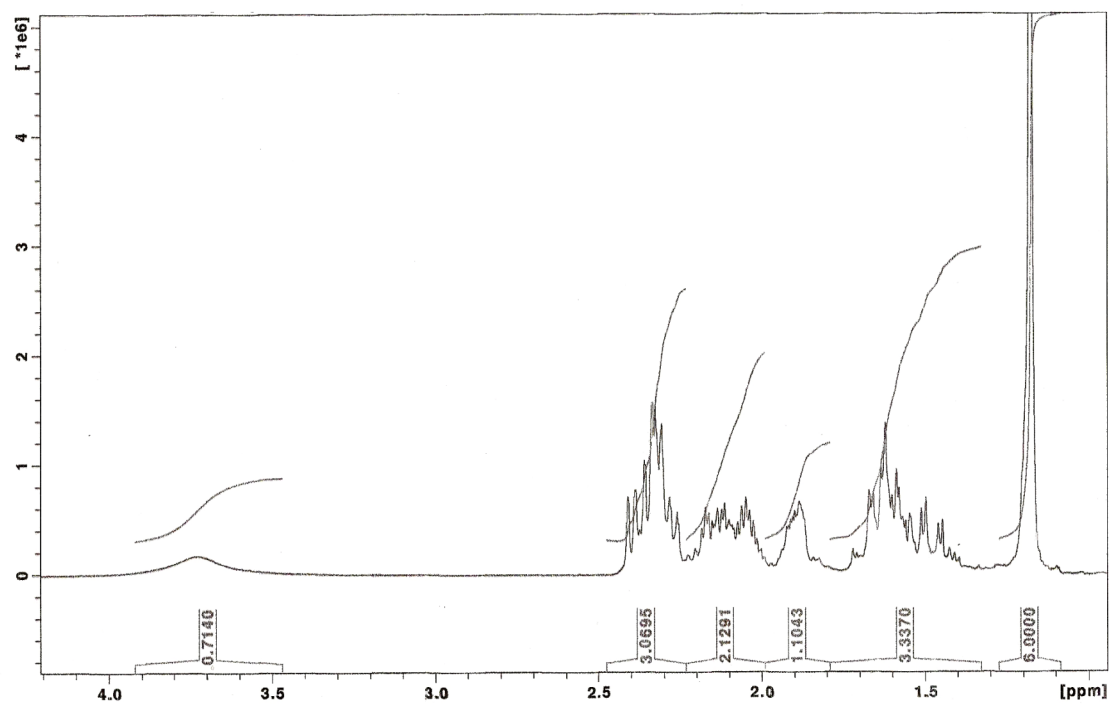
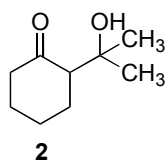


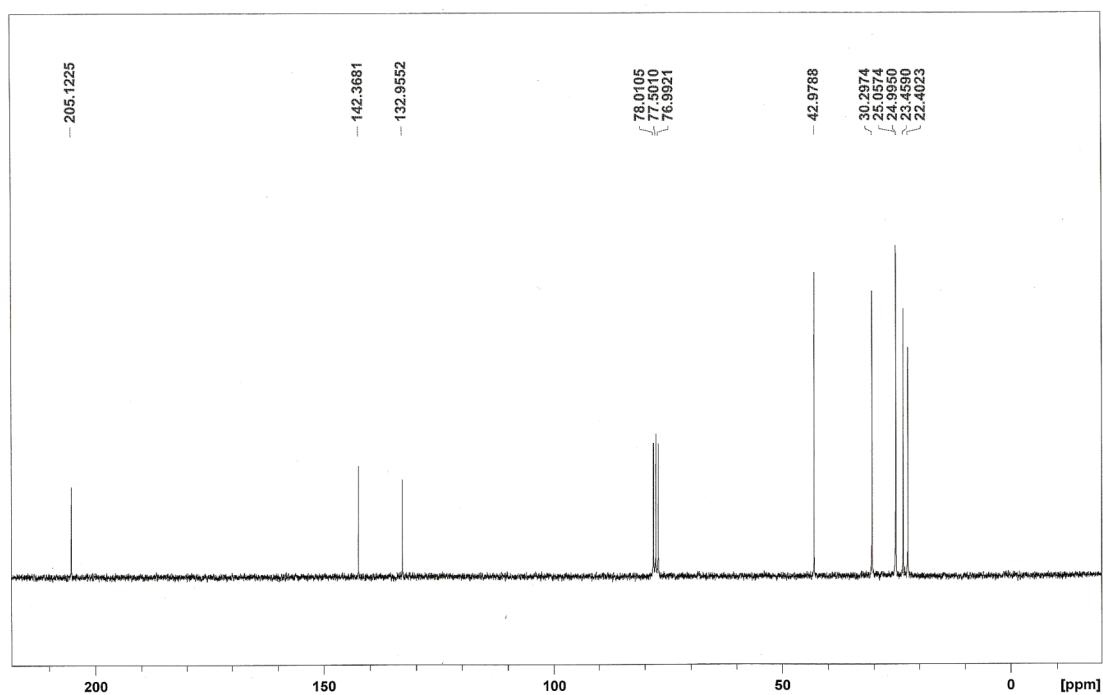
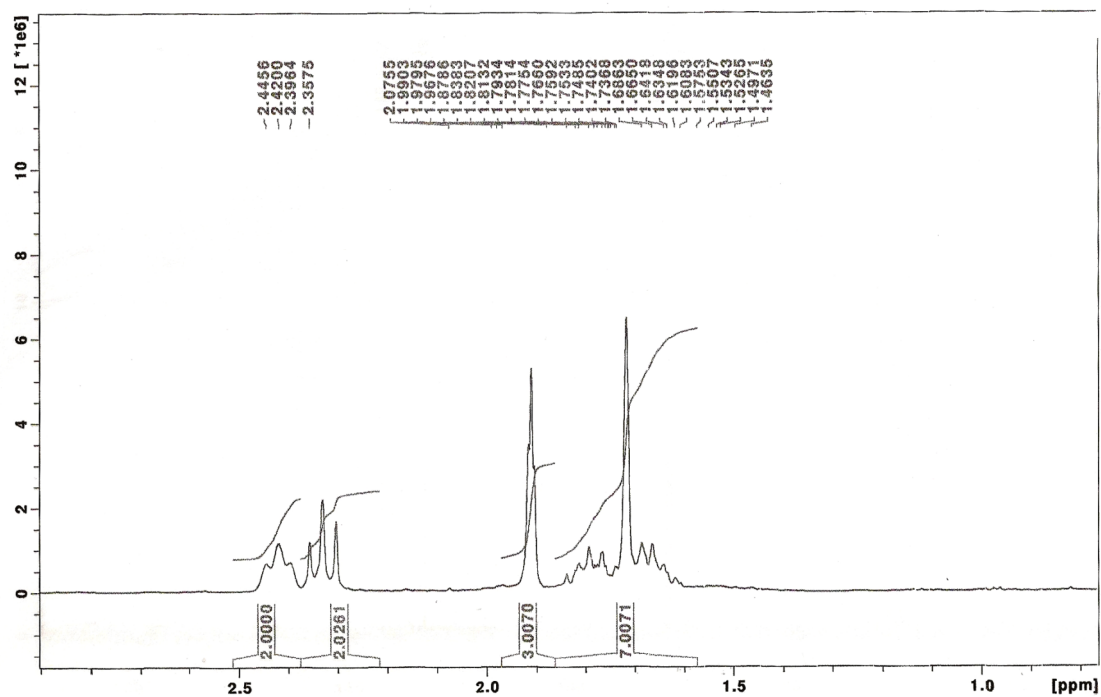
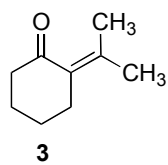


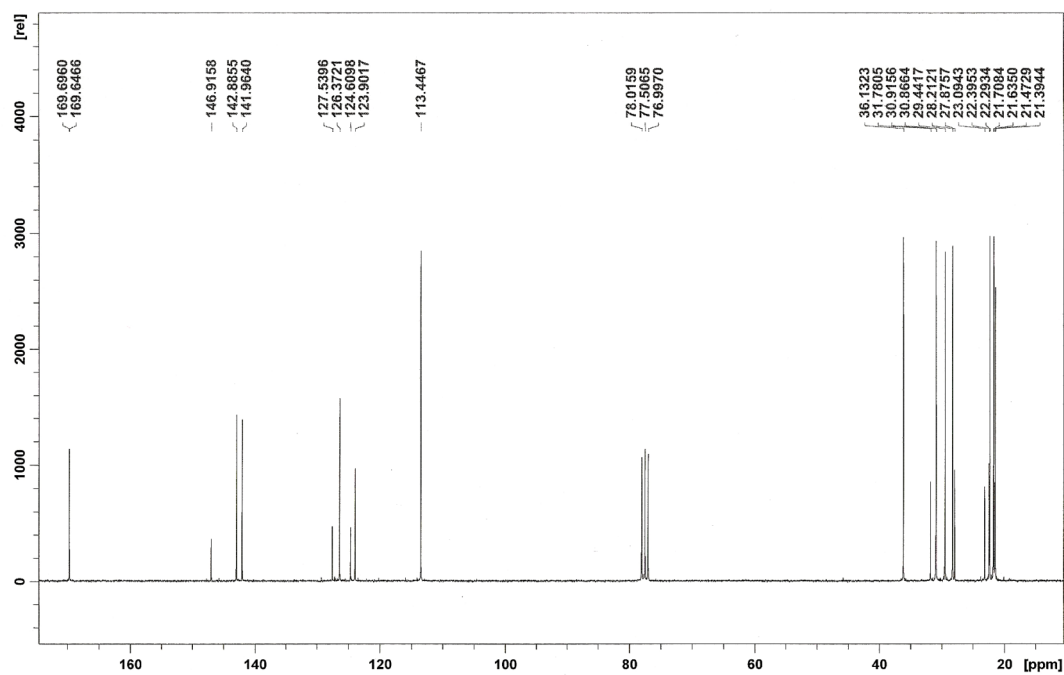
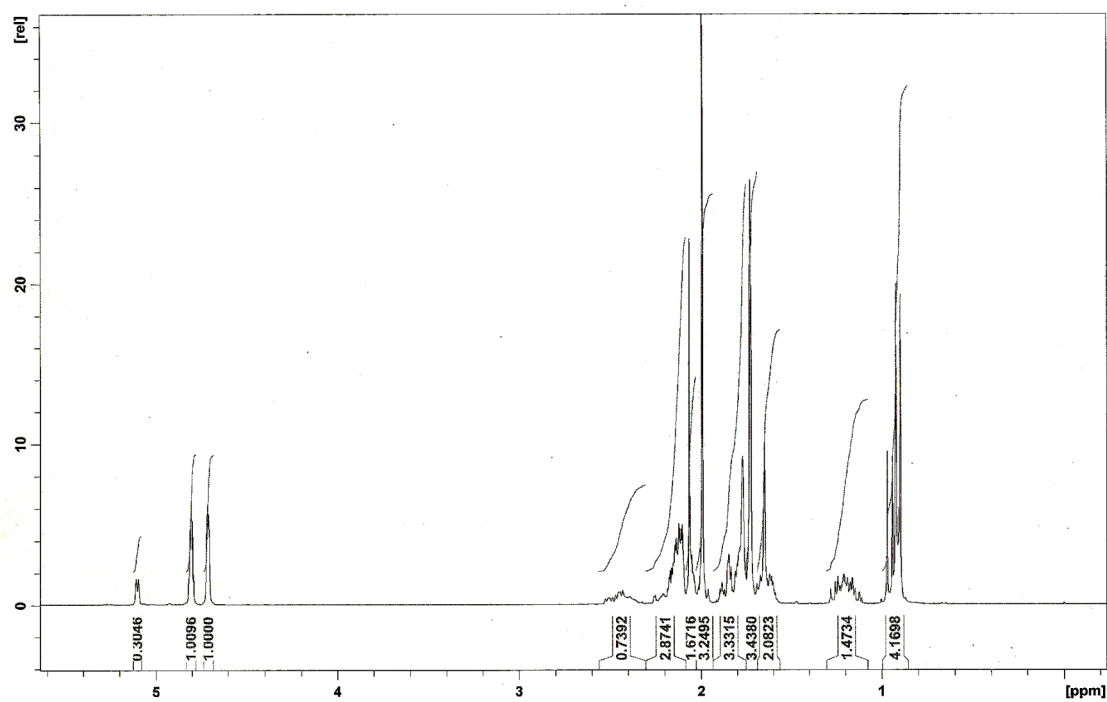
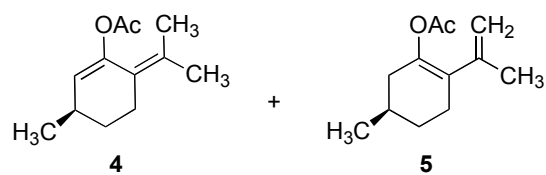
## **7. ESPECTROS**



O=C1CCCCC1C2CCCCC2O

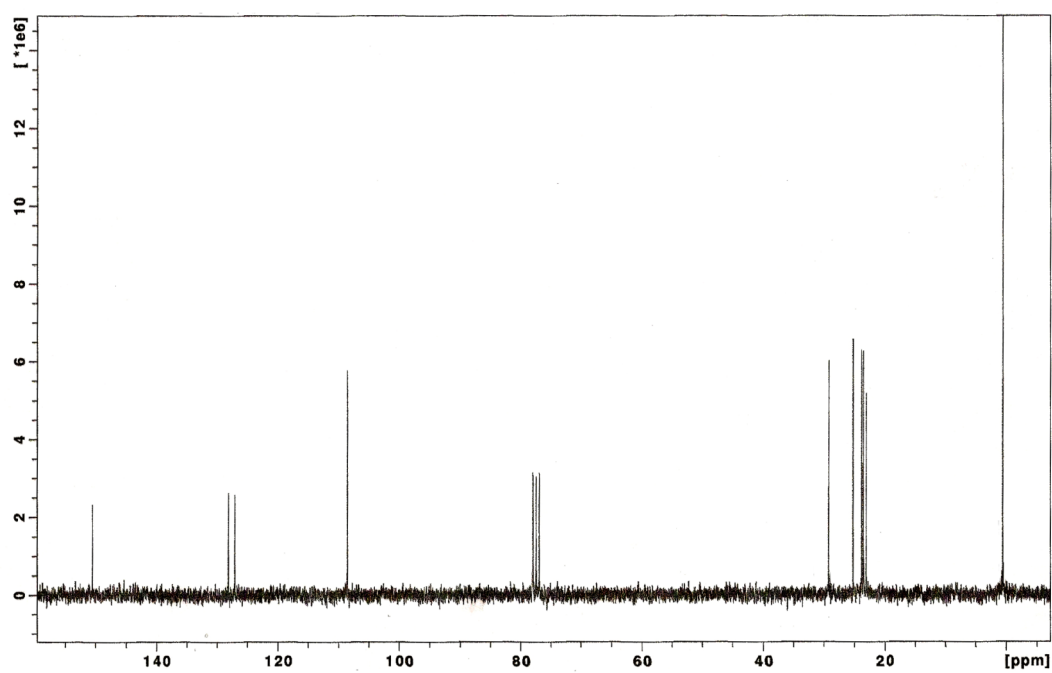
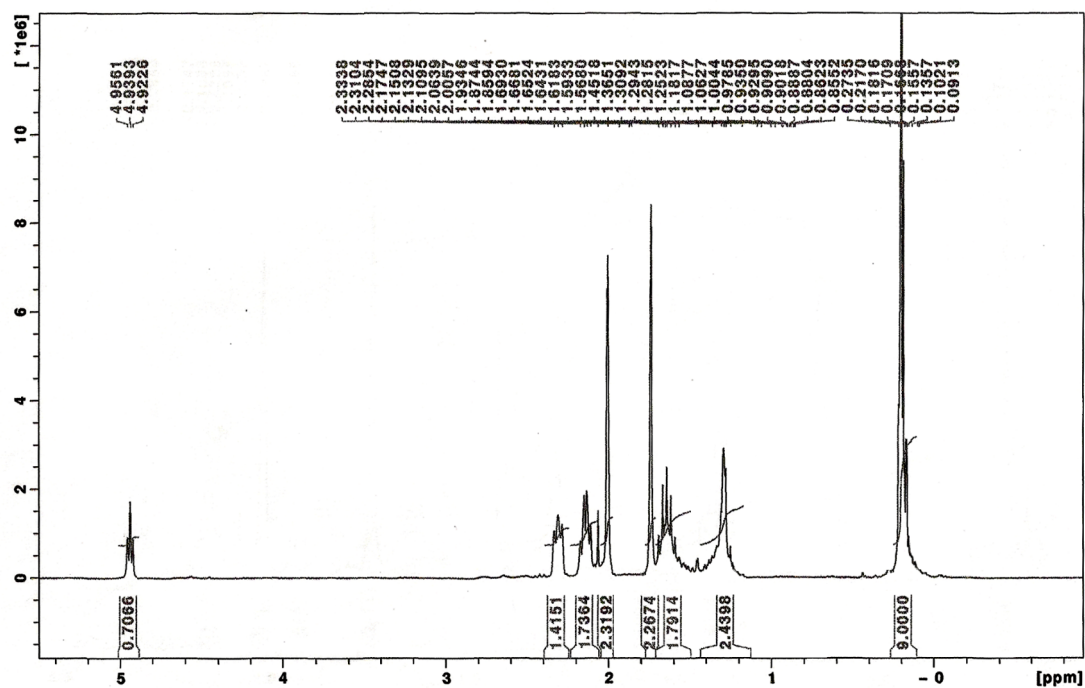




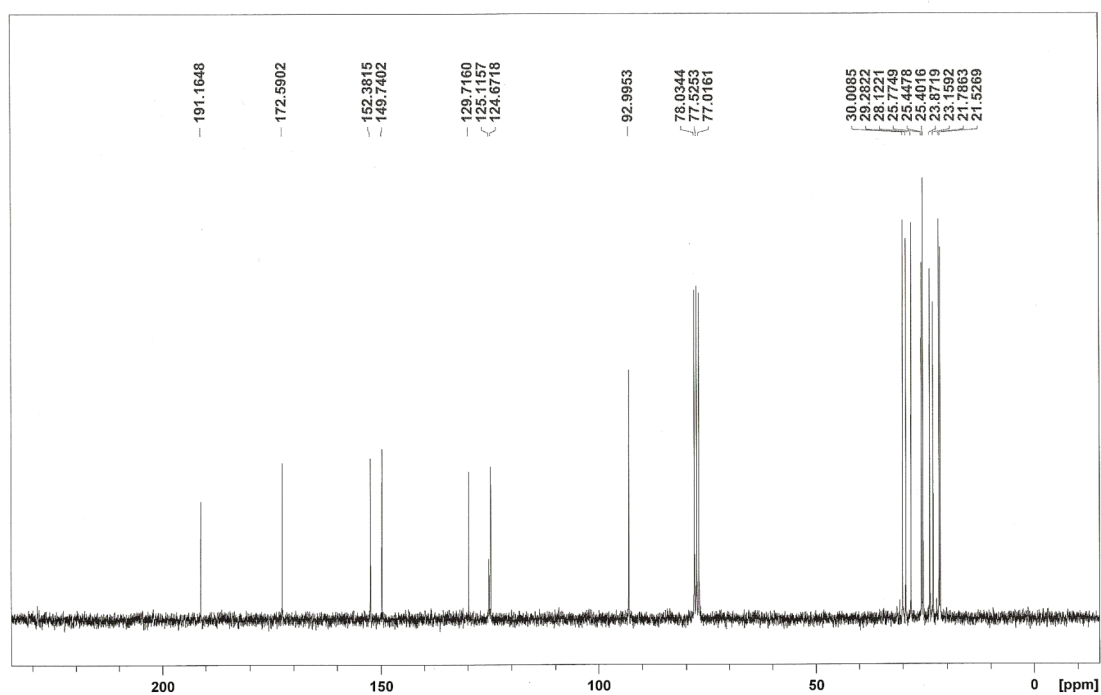
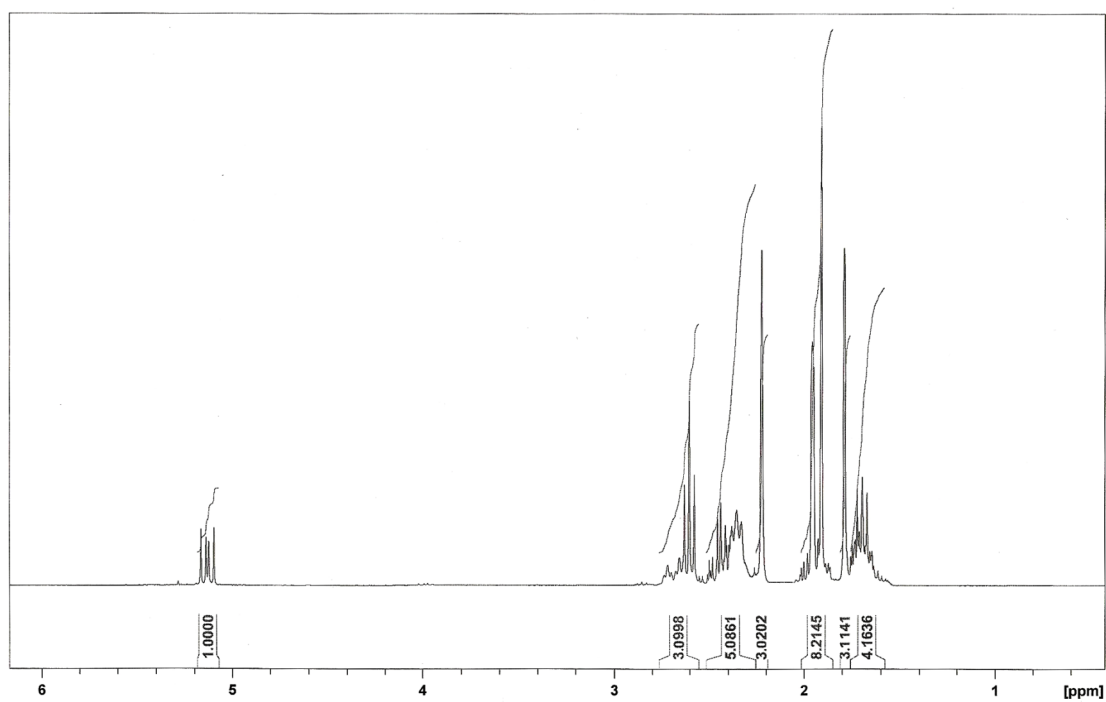
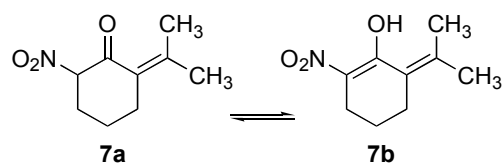


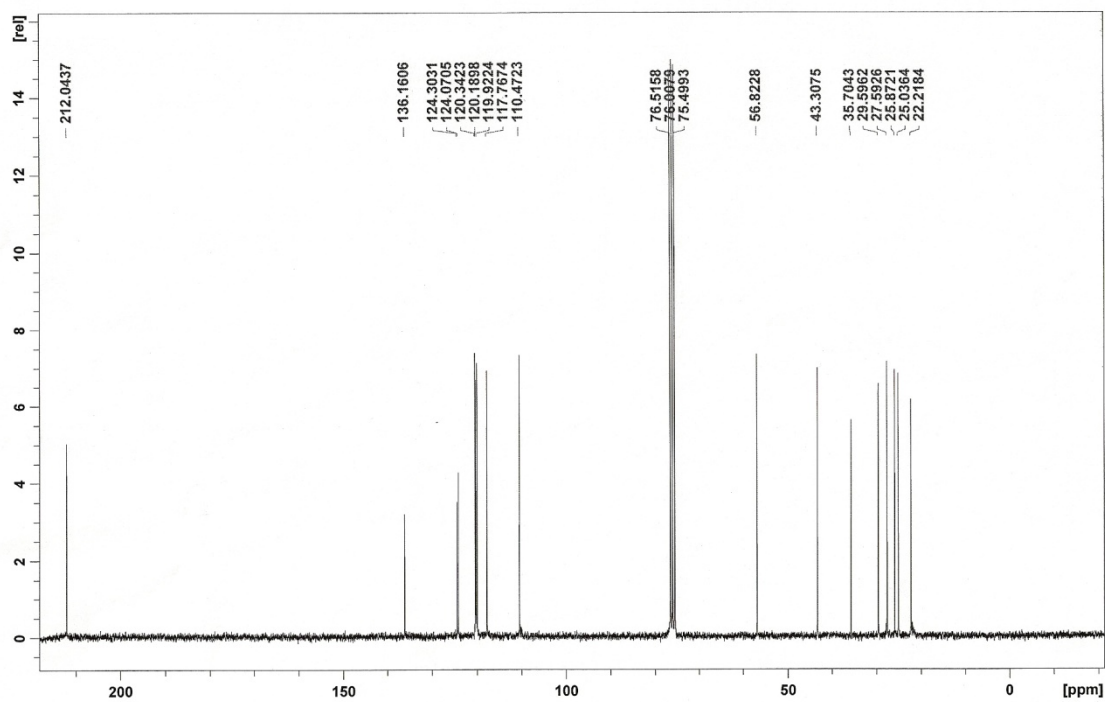
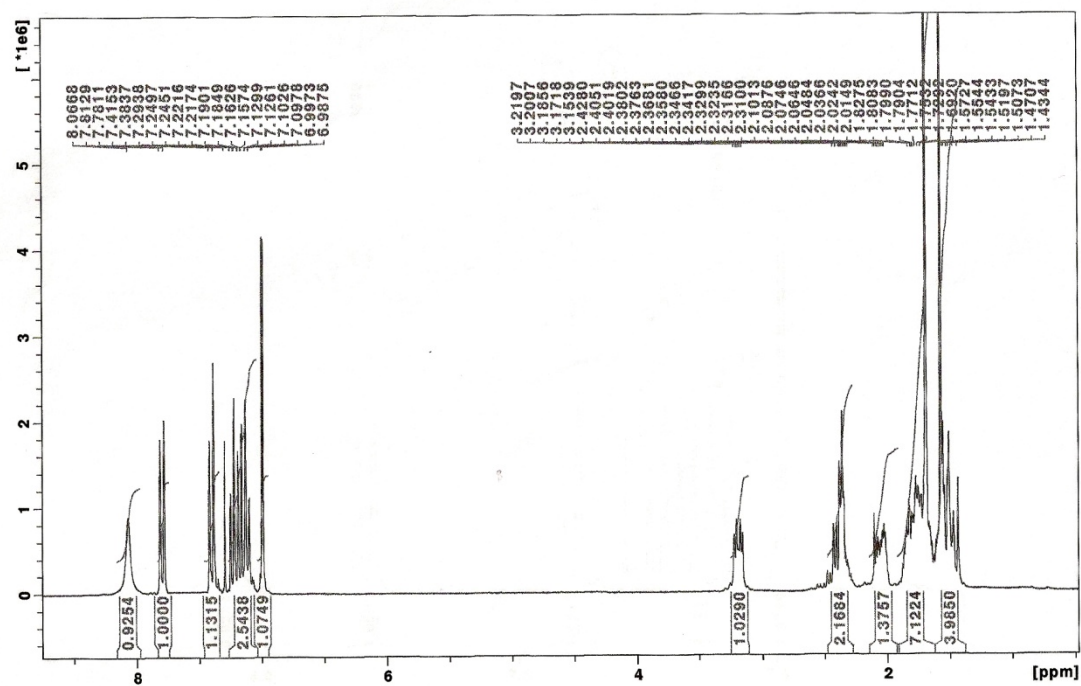
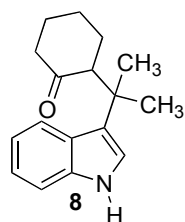
CC(C)=C1C=CC(C1)OSi(C)(C)C

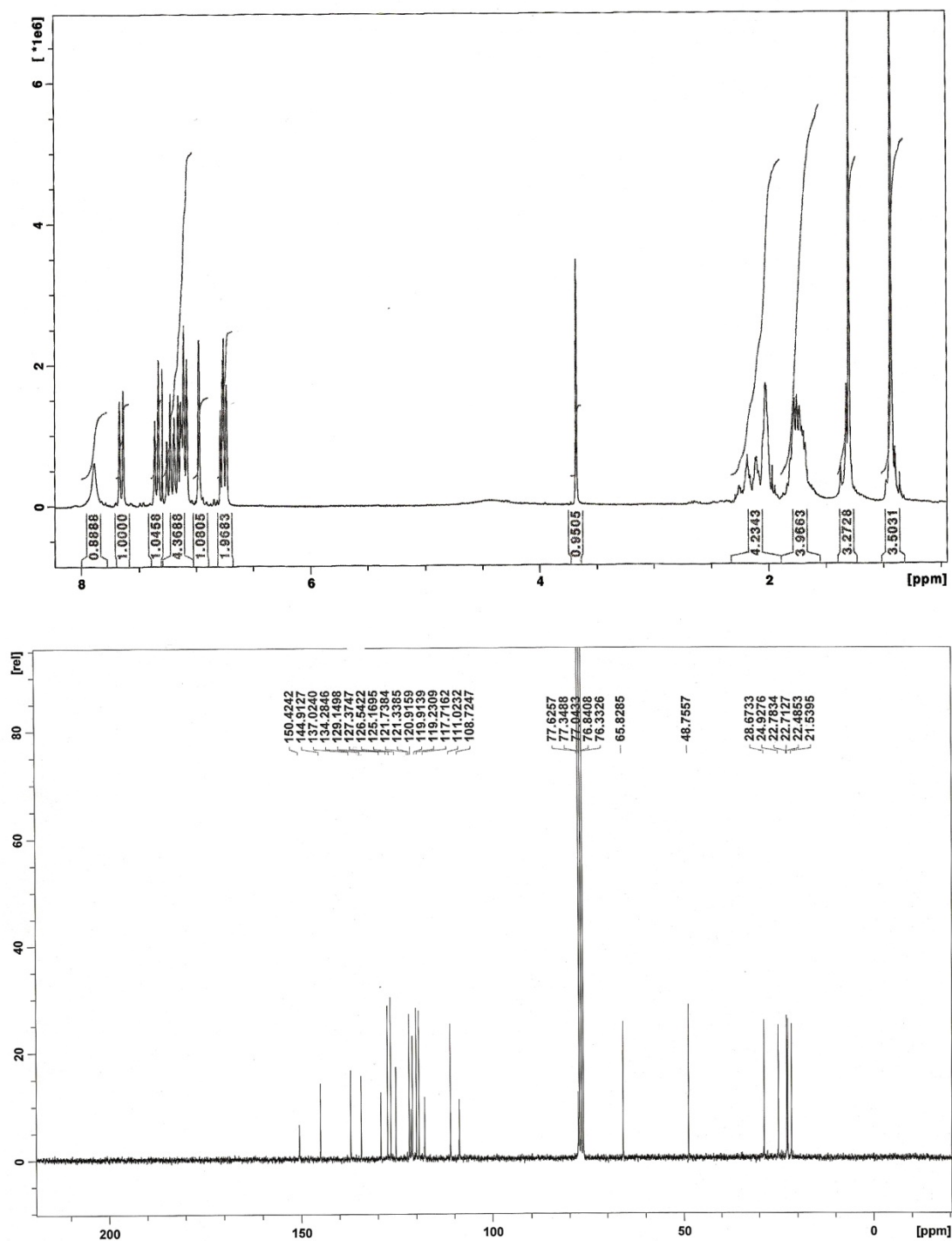
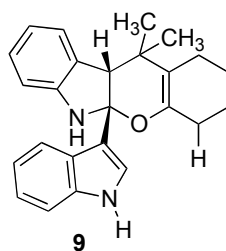
**6**

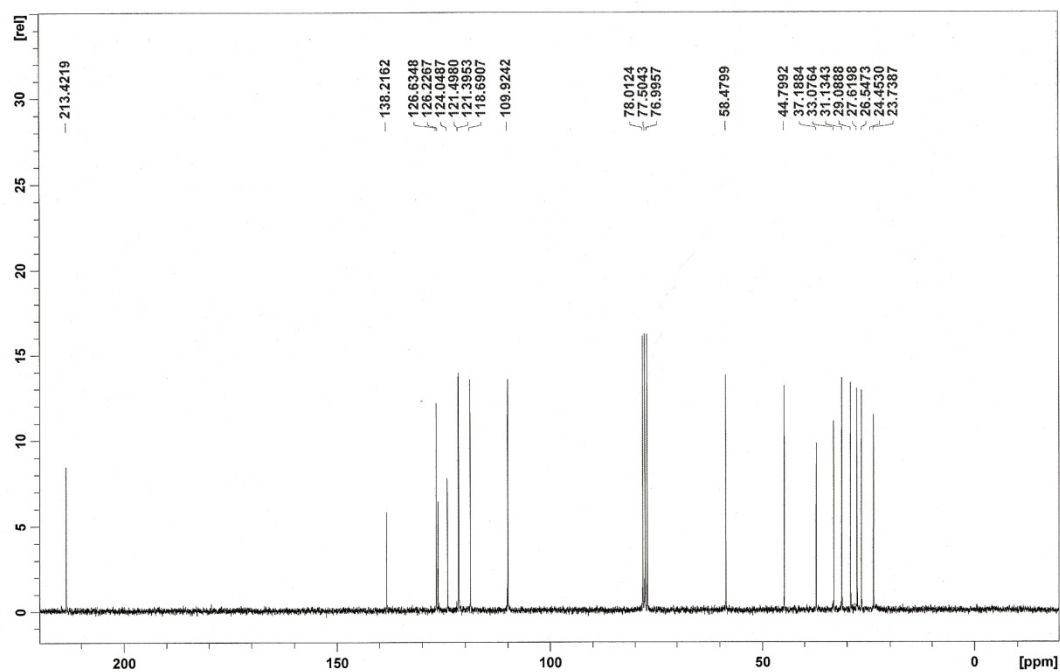
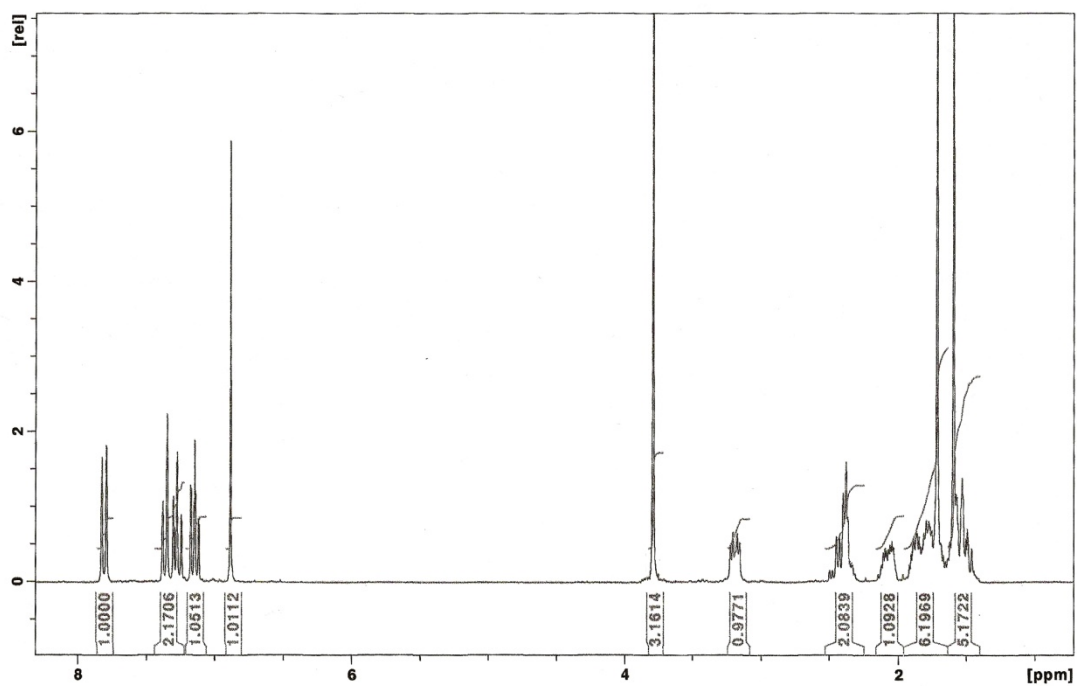
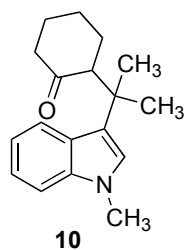


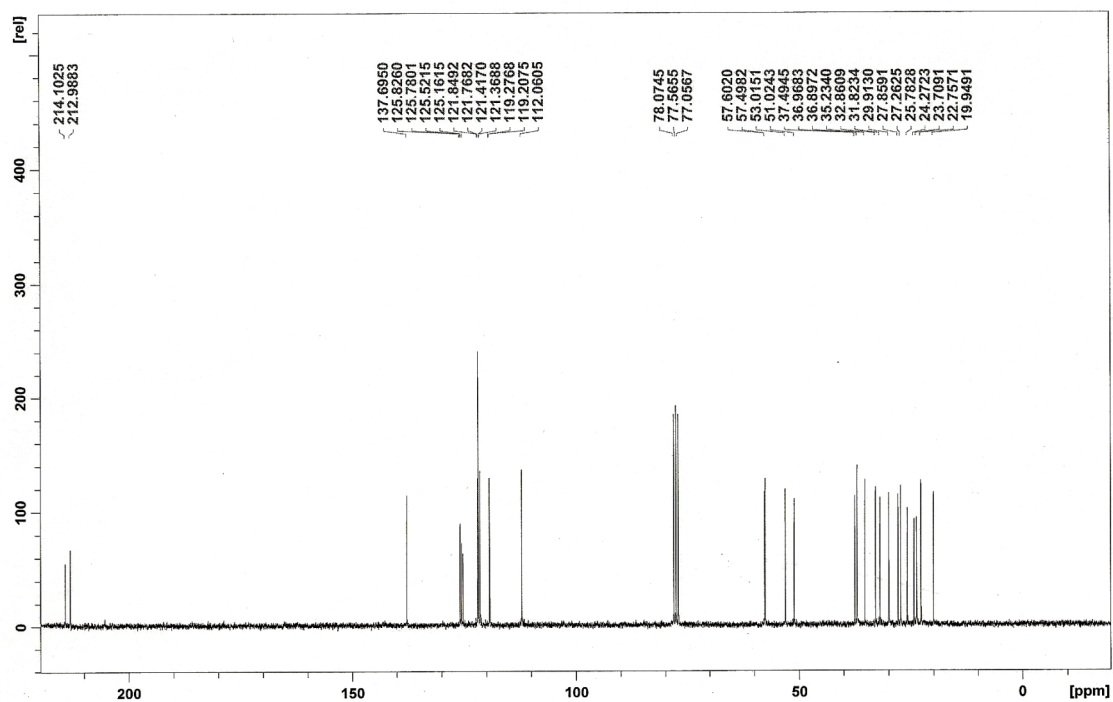
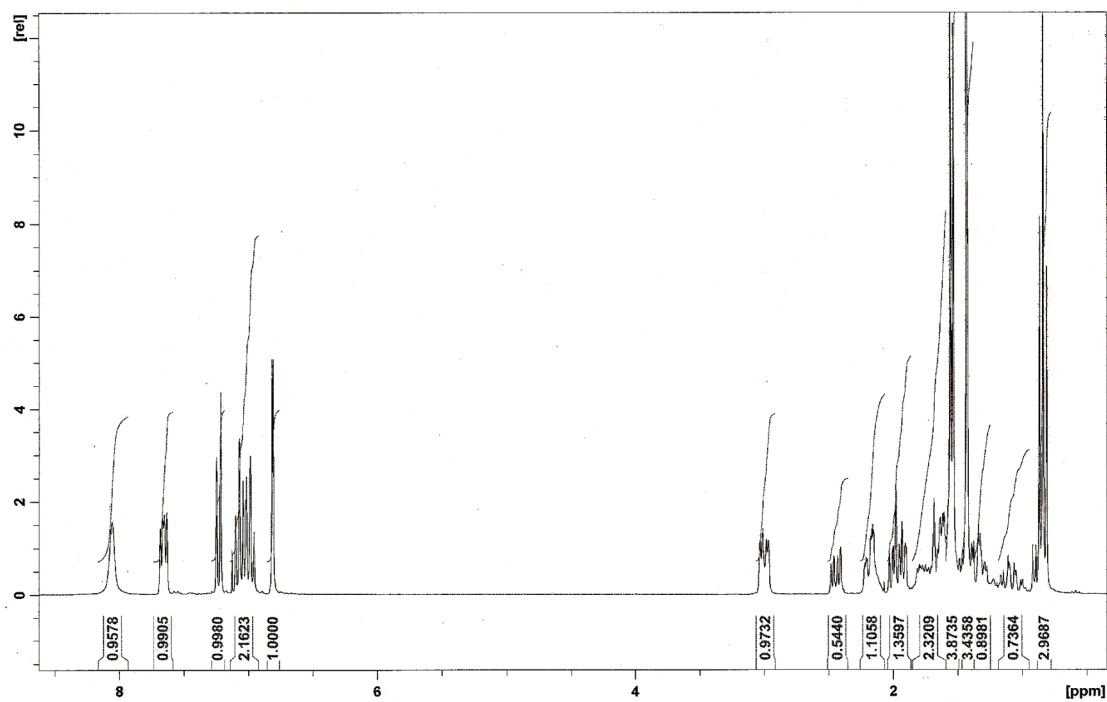
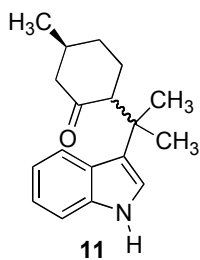


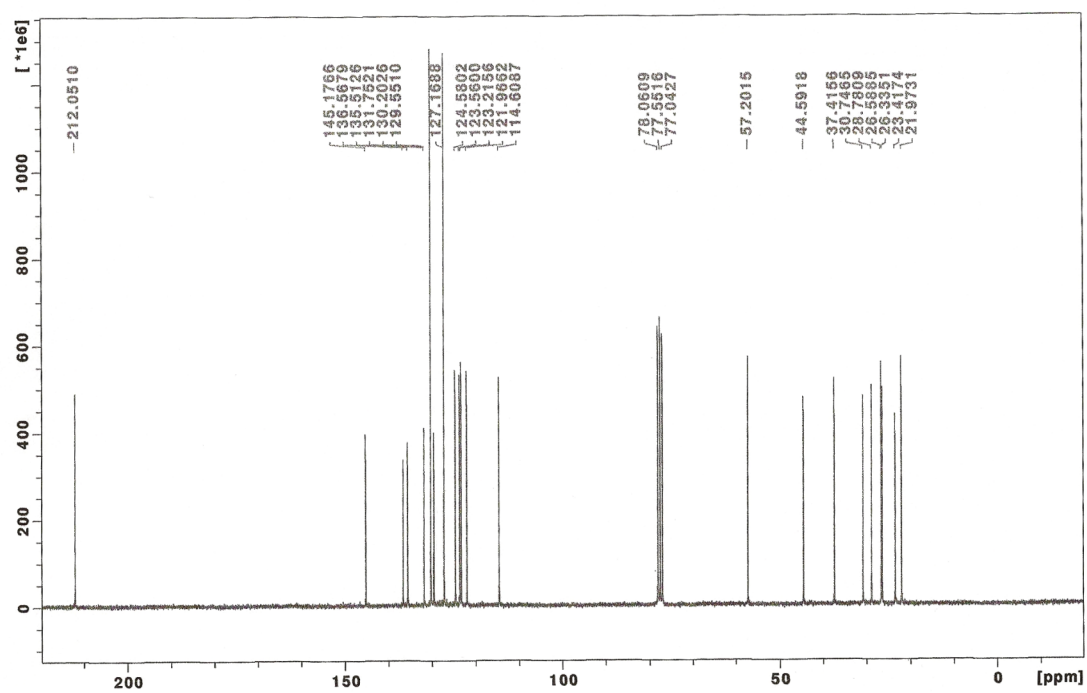
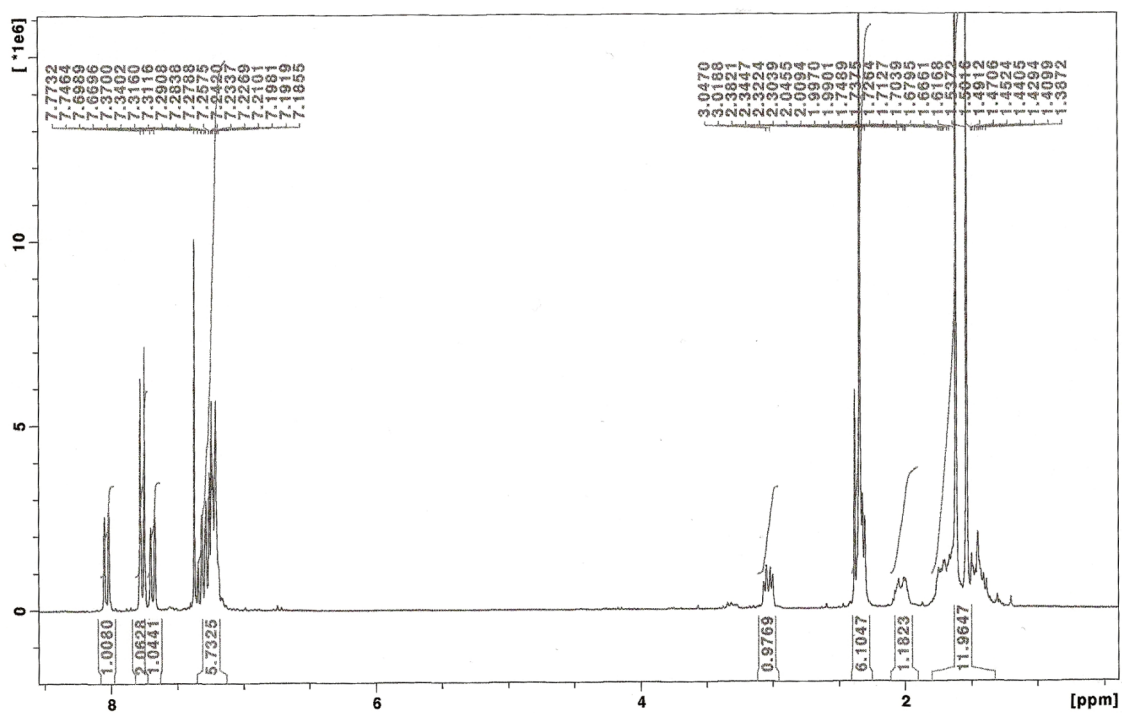
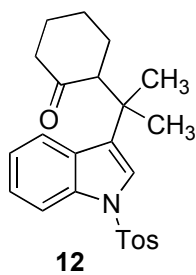


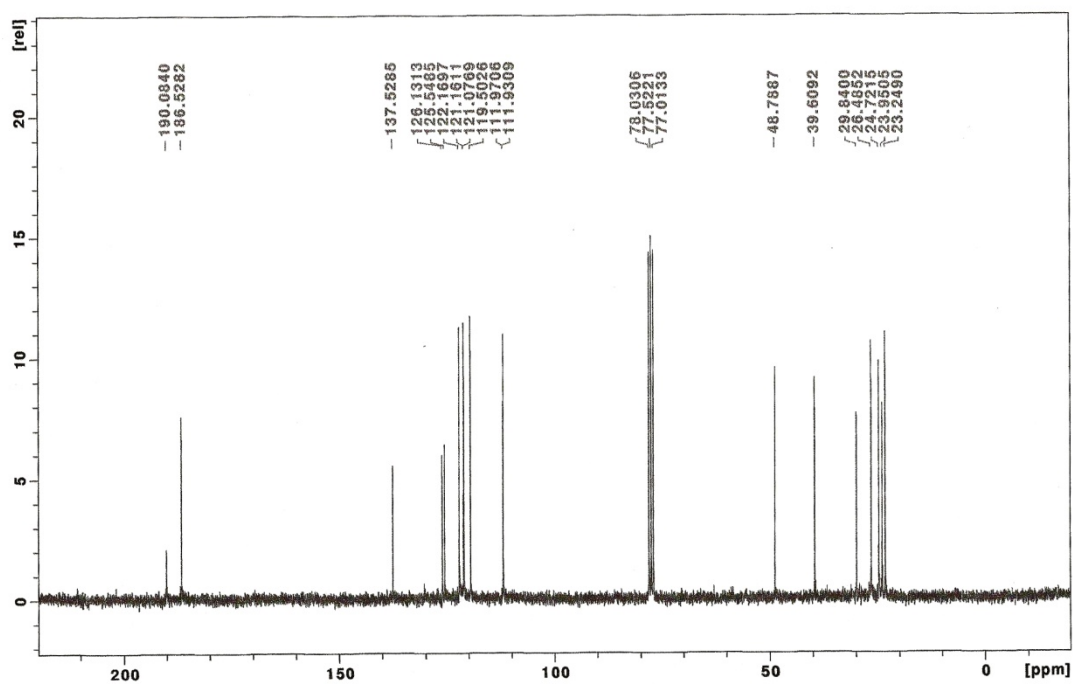
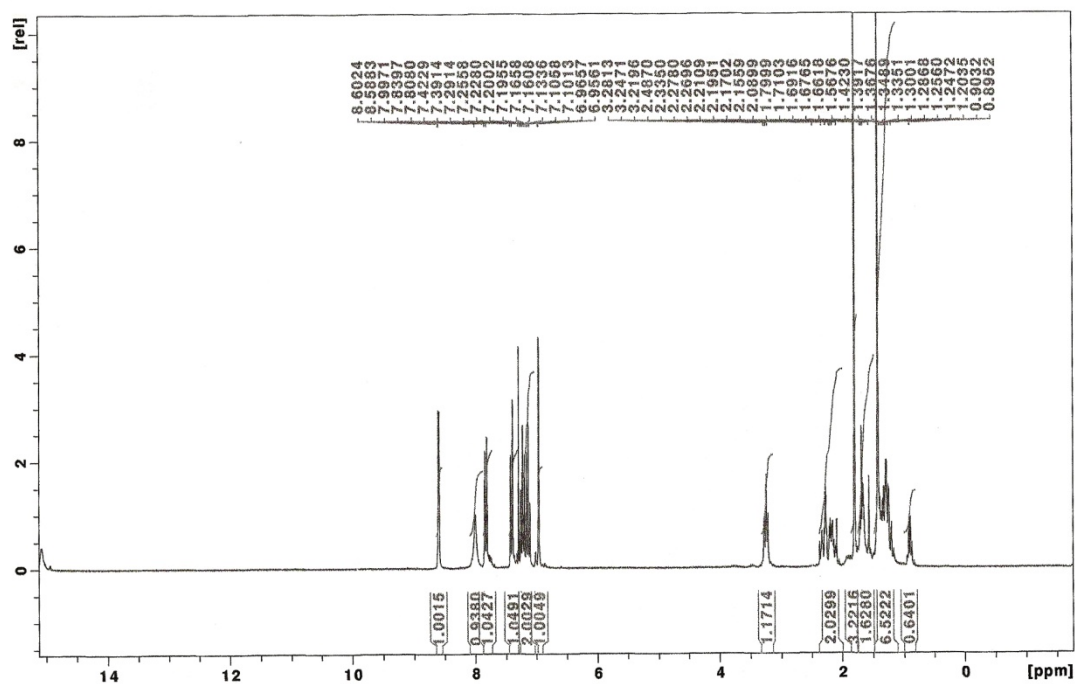
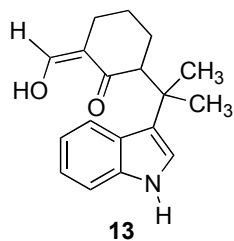


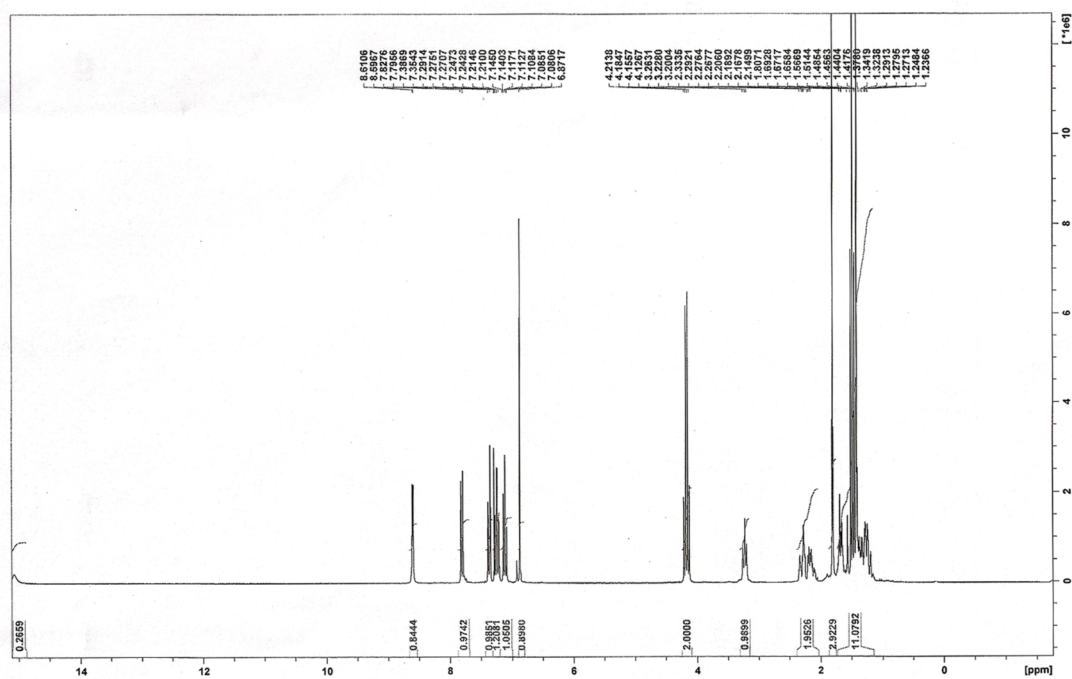
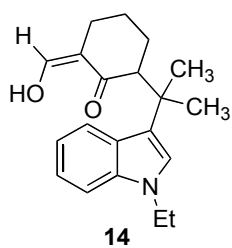




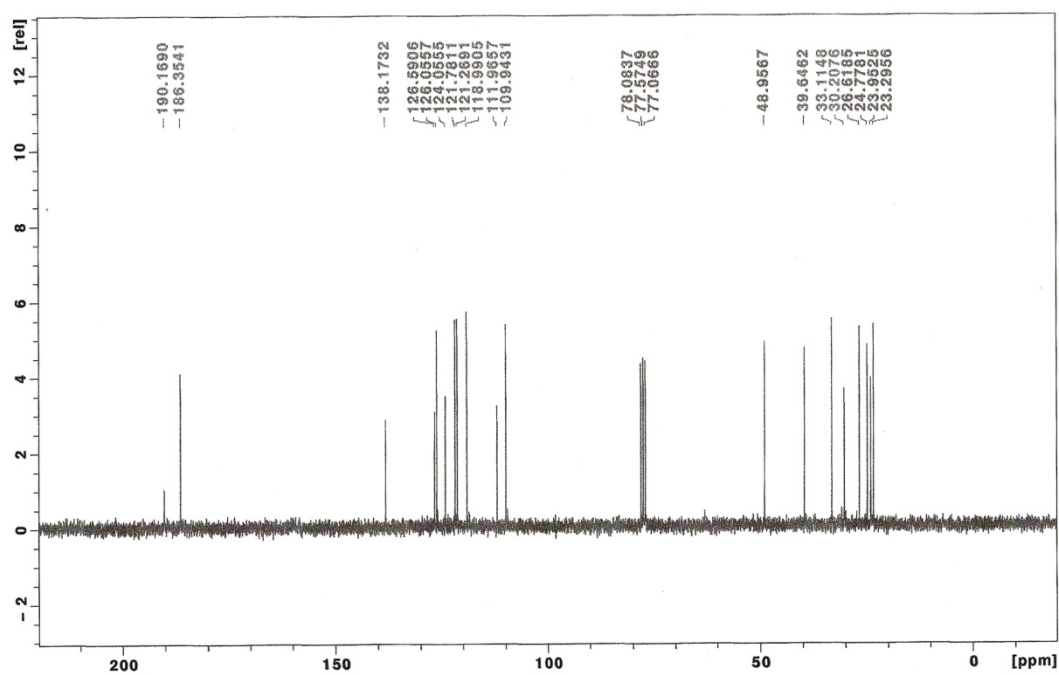
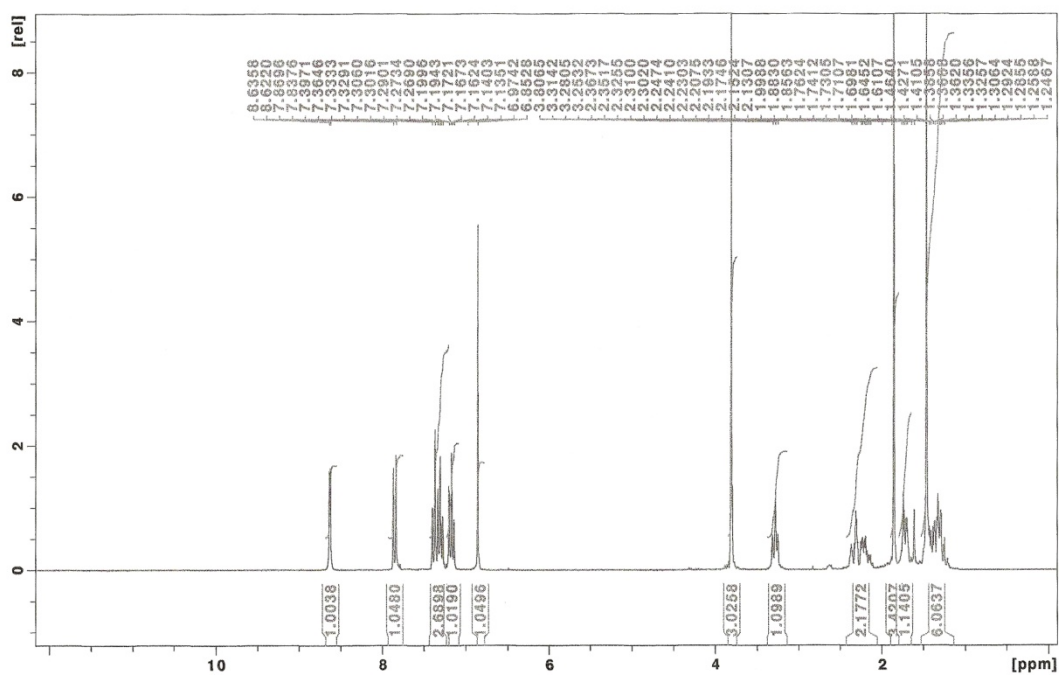
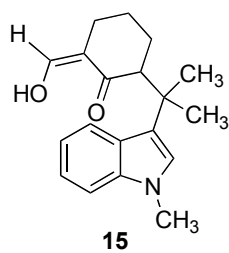


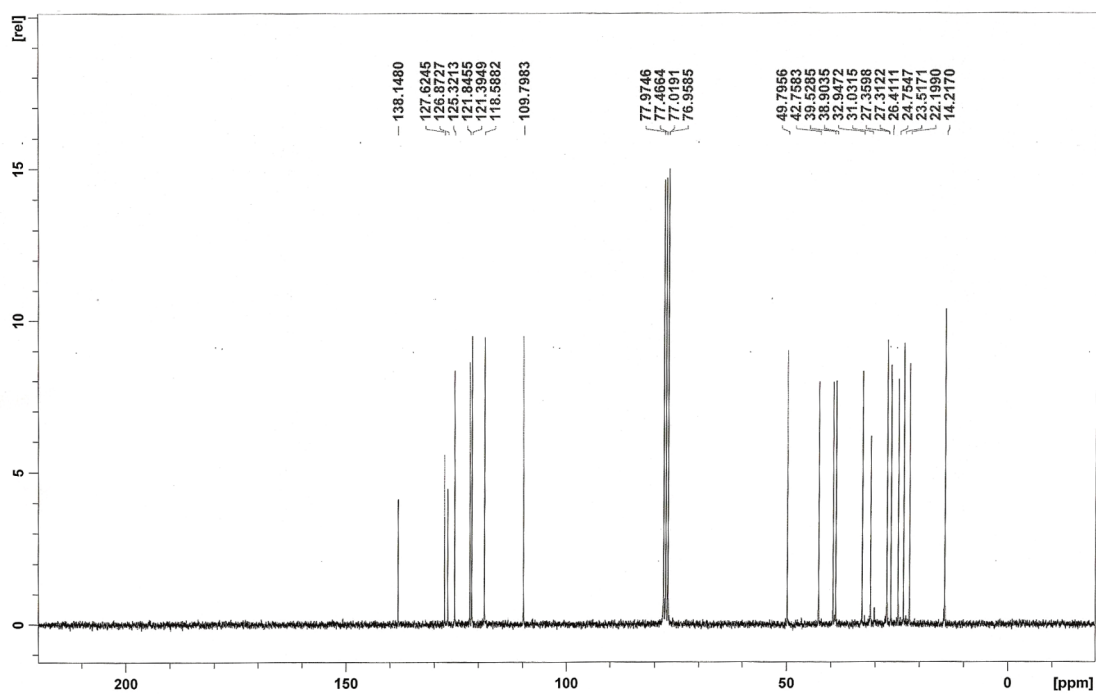
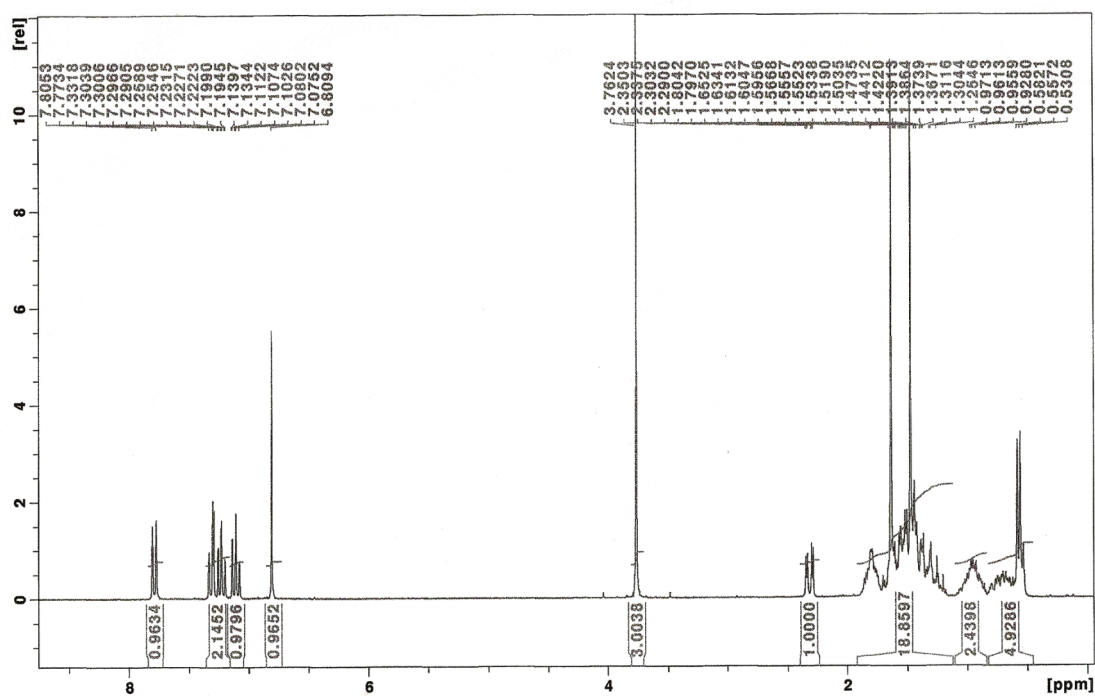
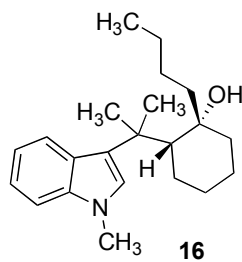


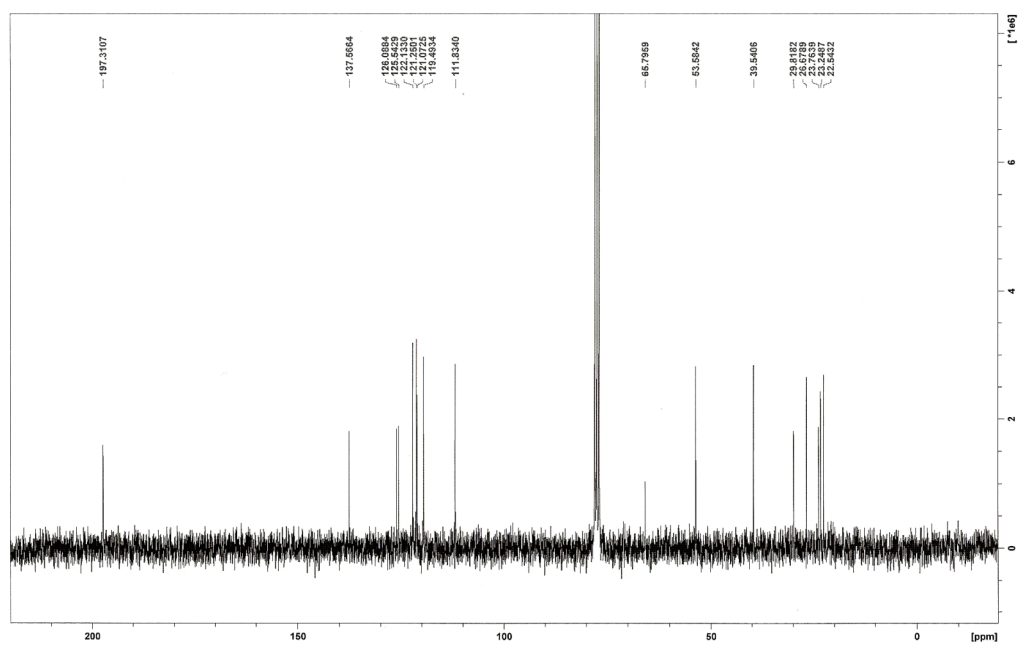
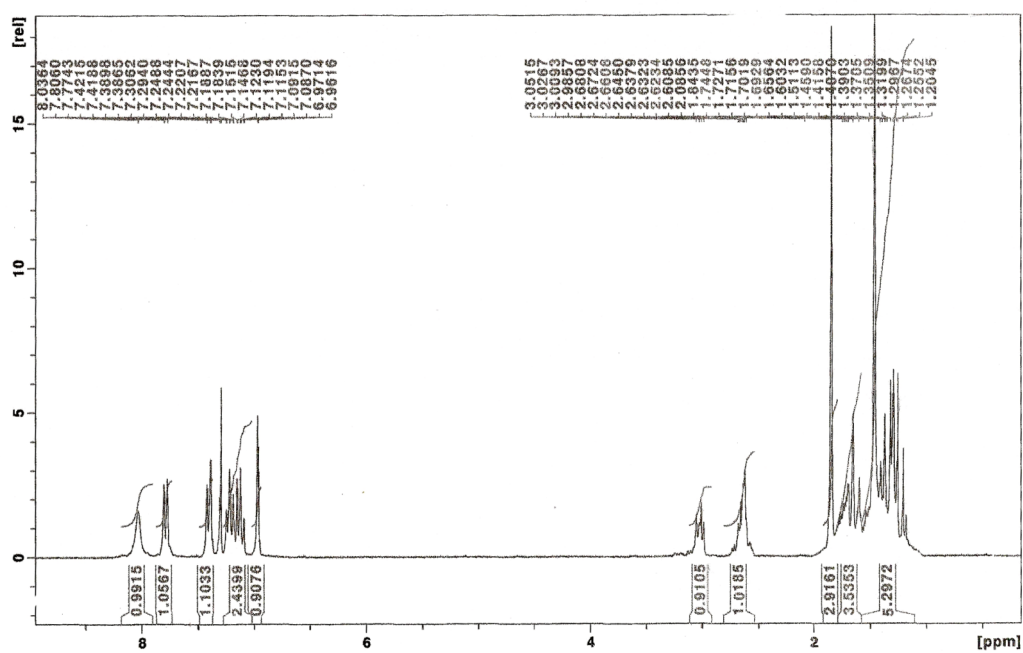
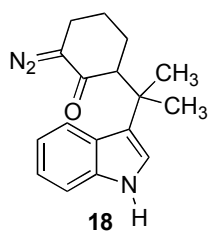


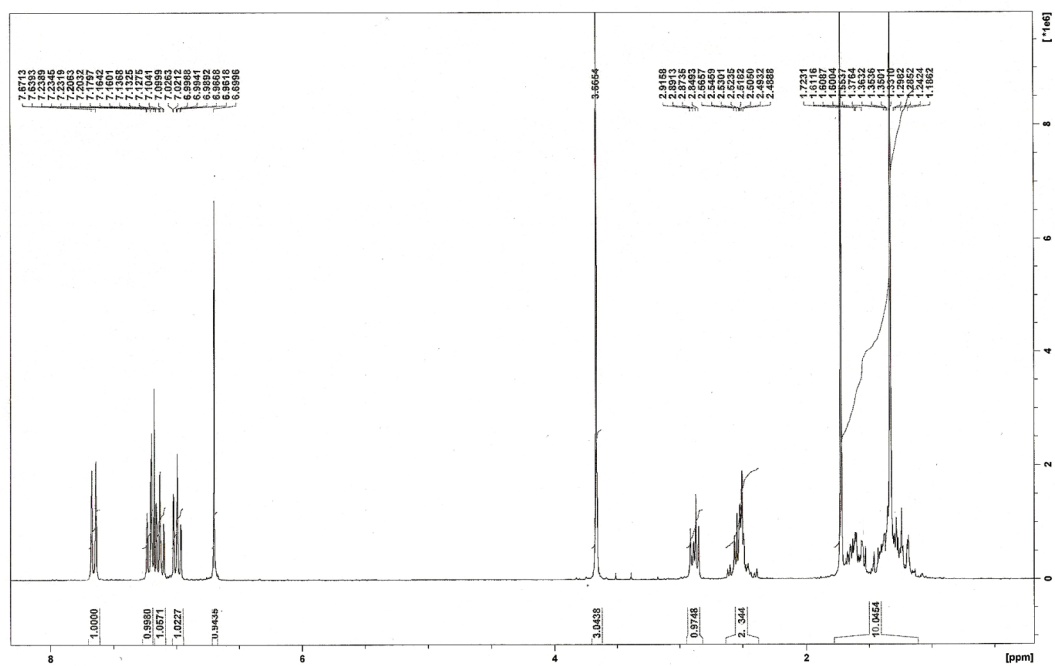
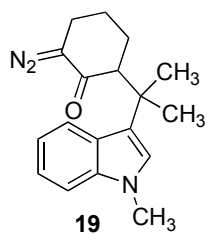


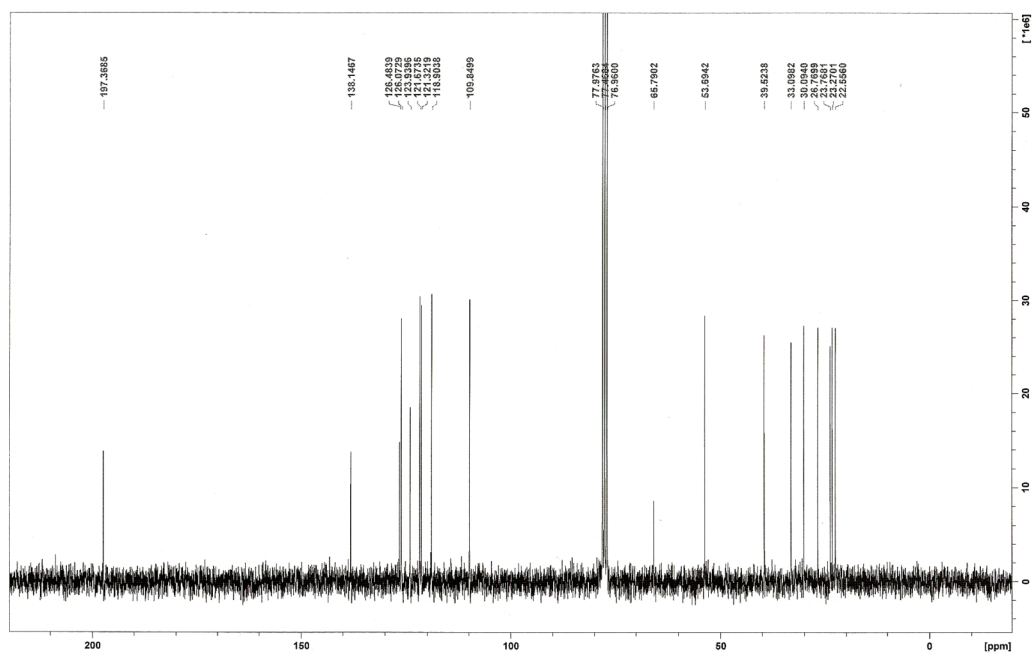


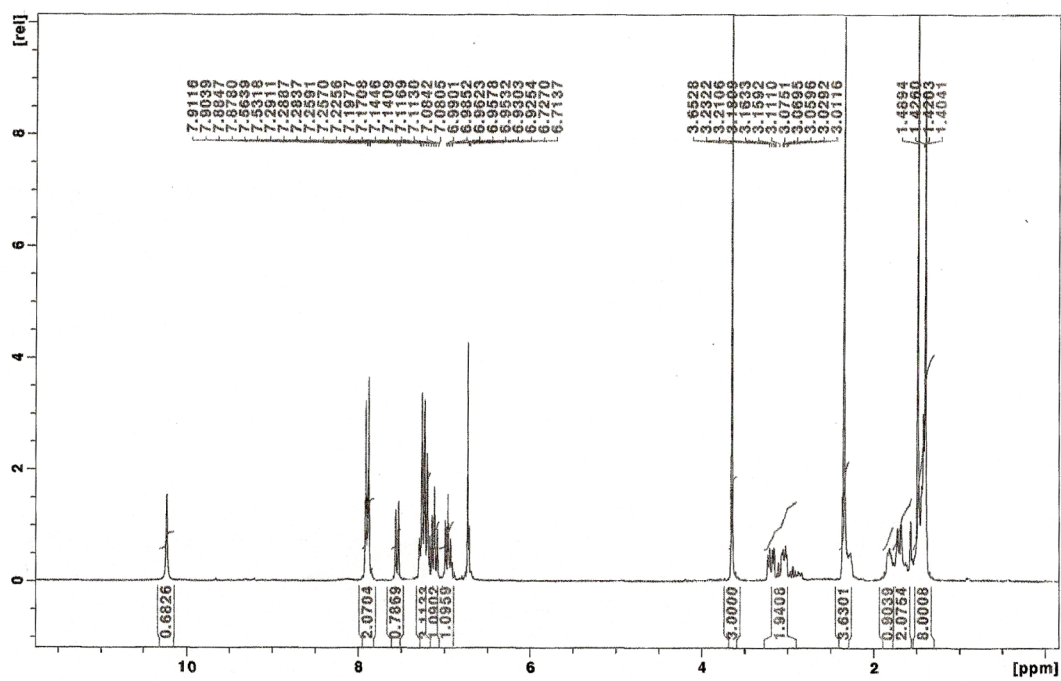
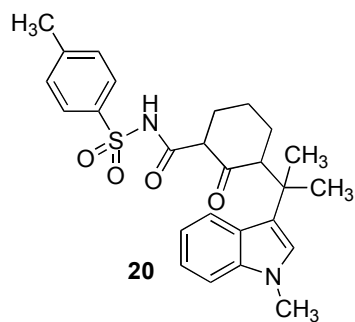


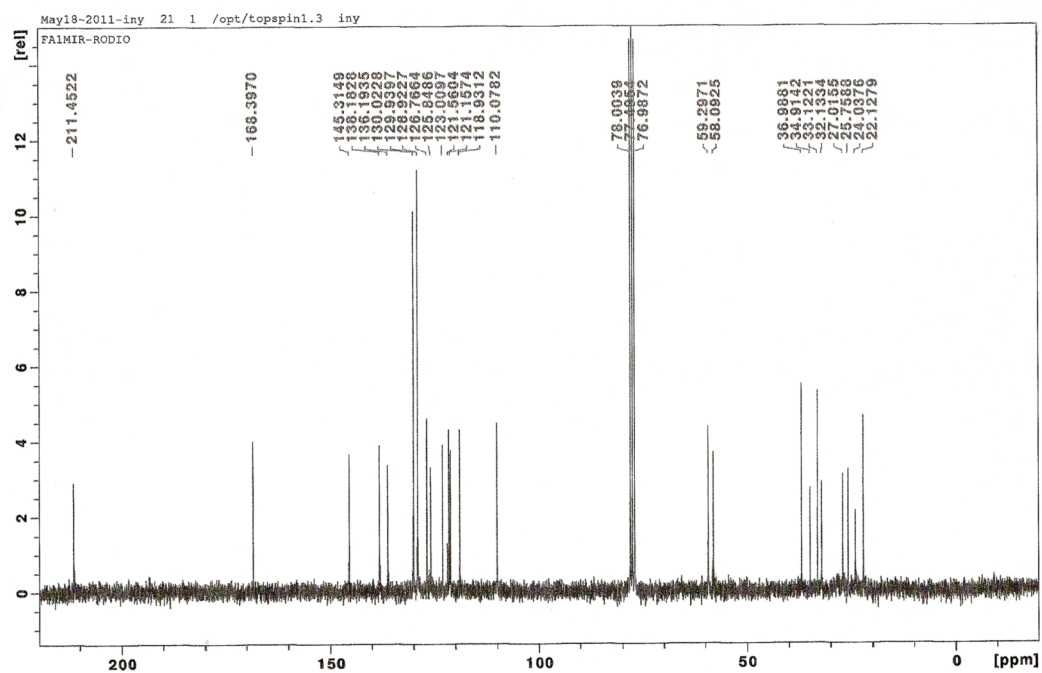


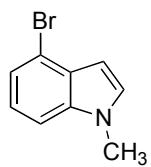




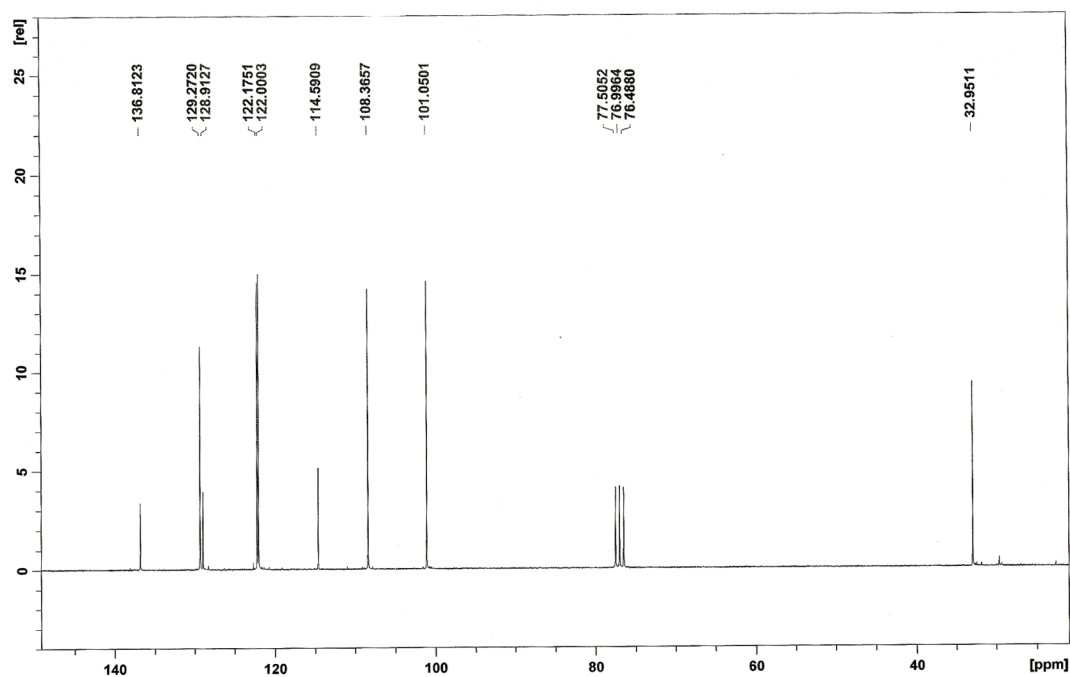
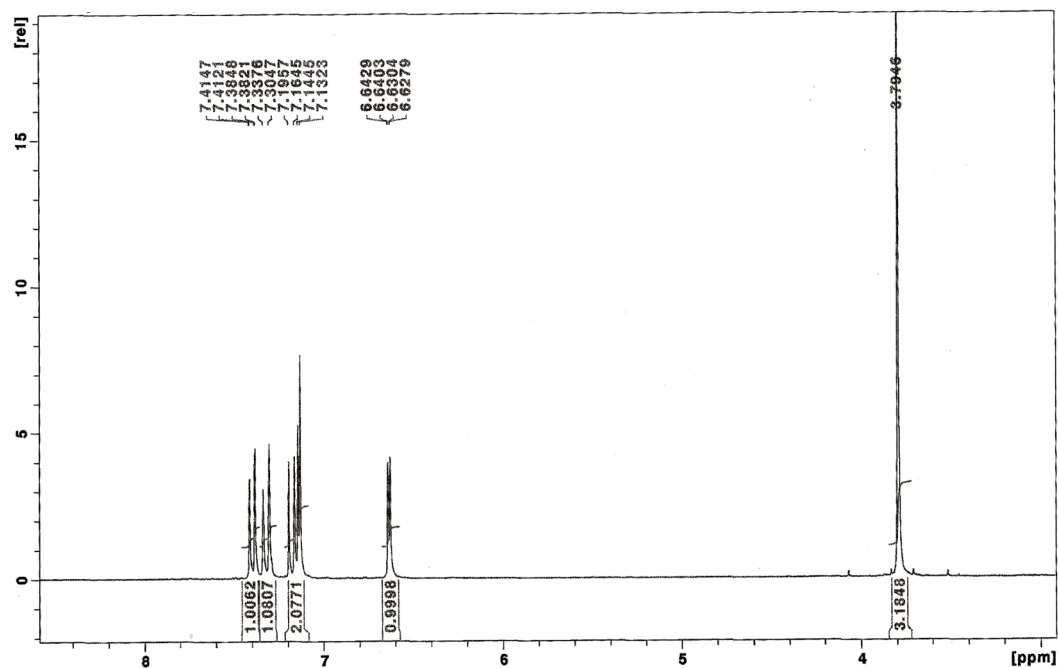




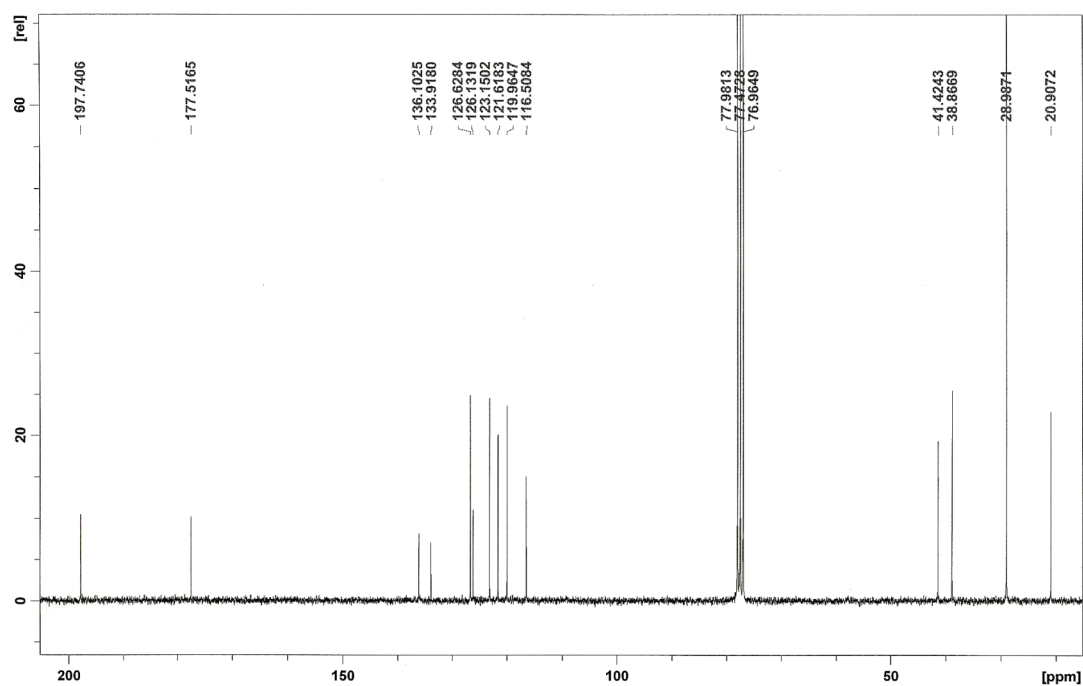
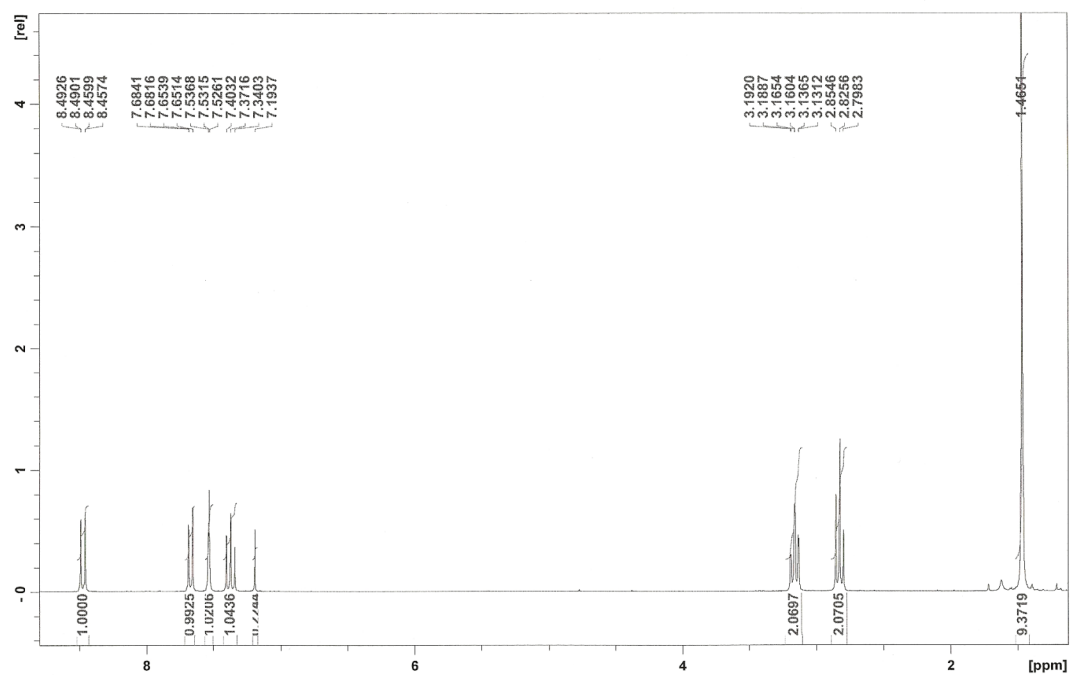
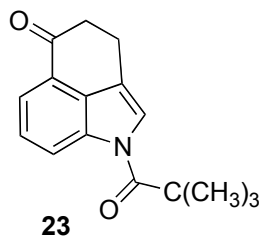


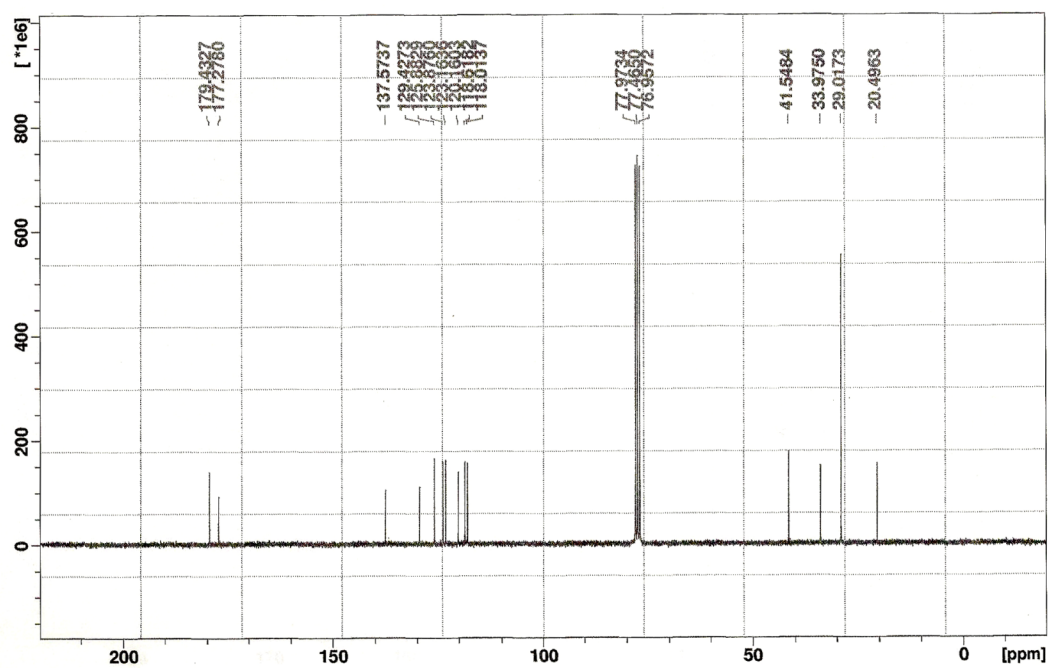
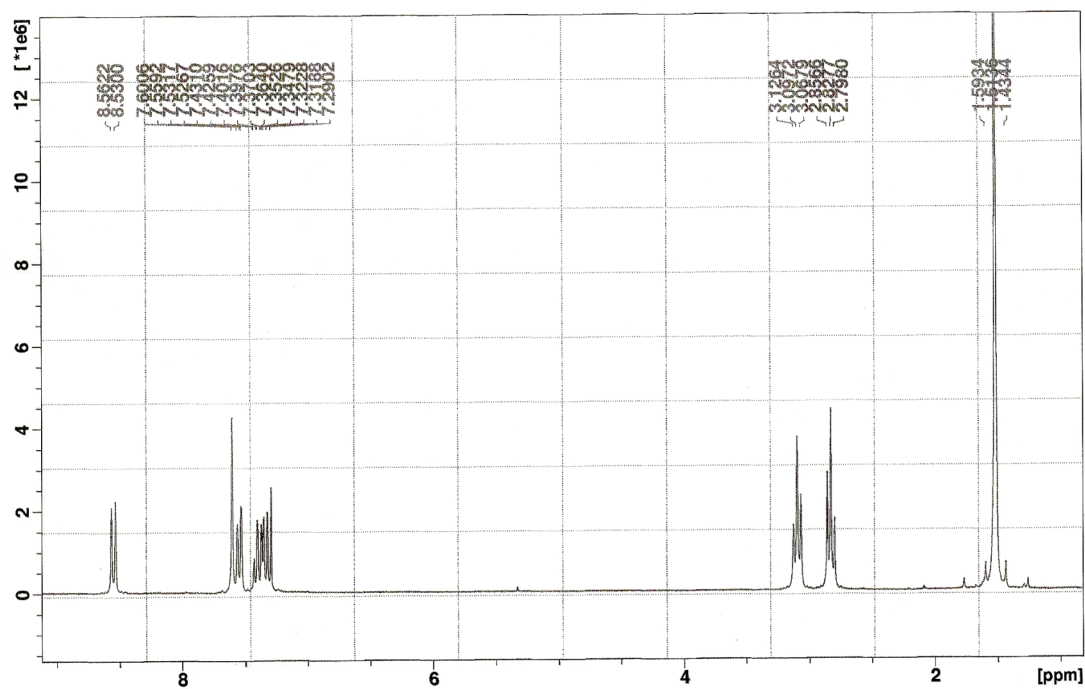
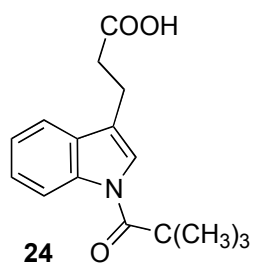


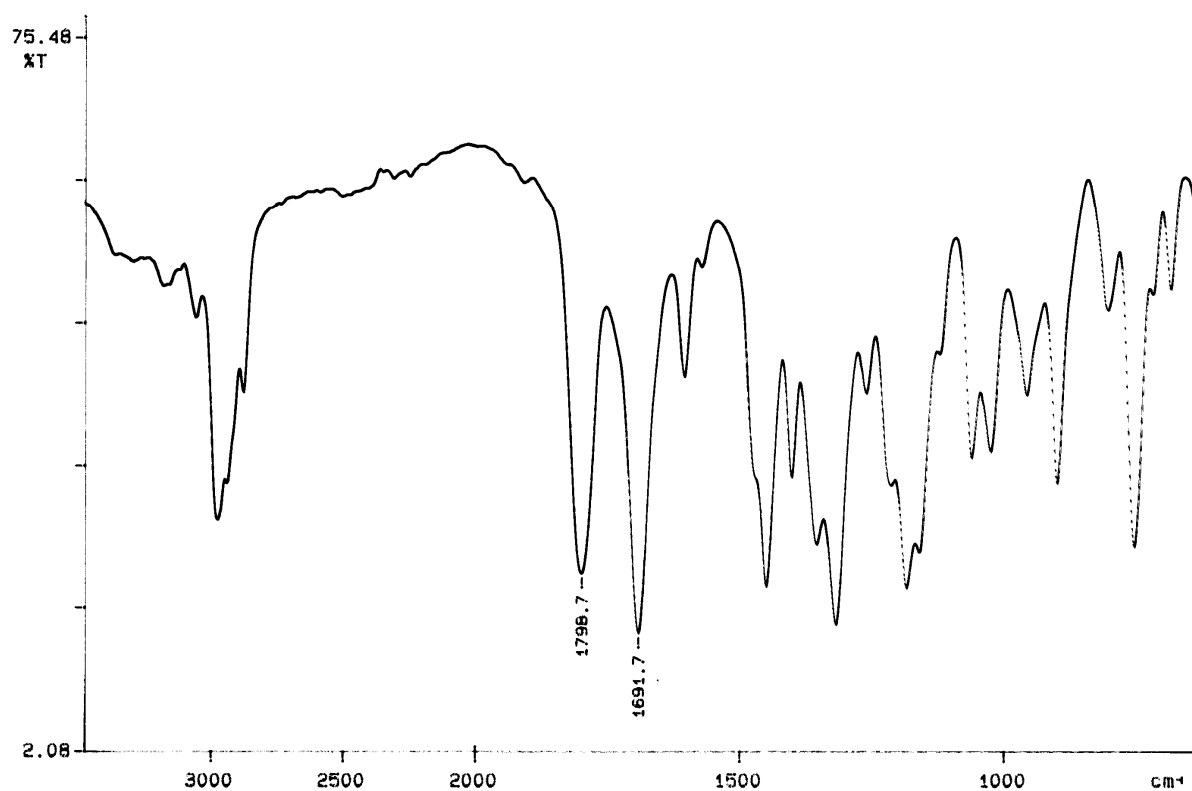
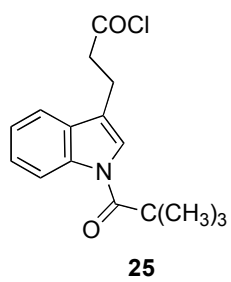
21

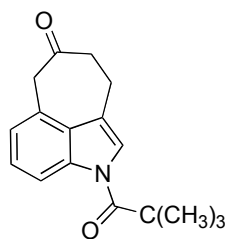




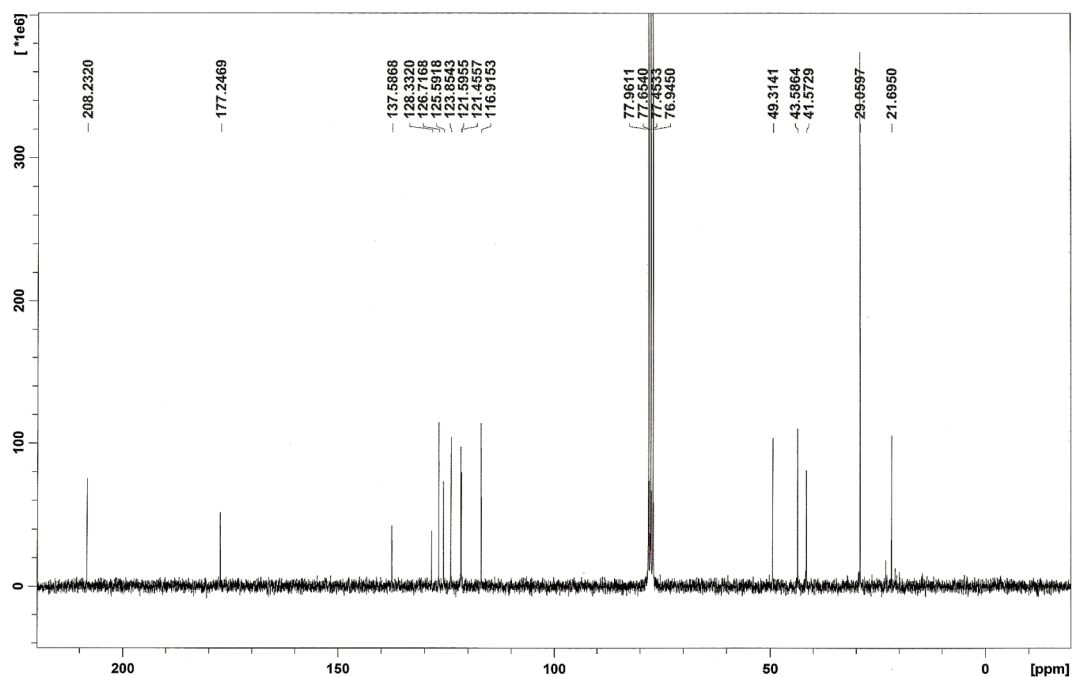
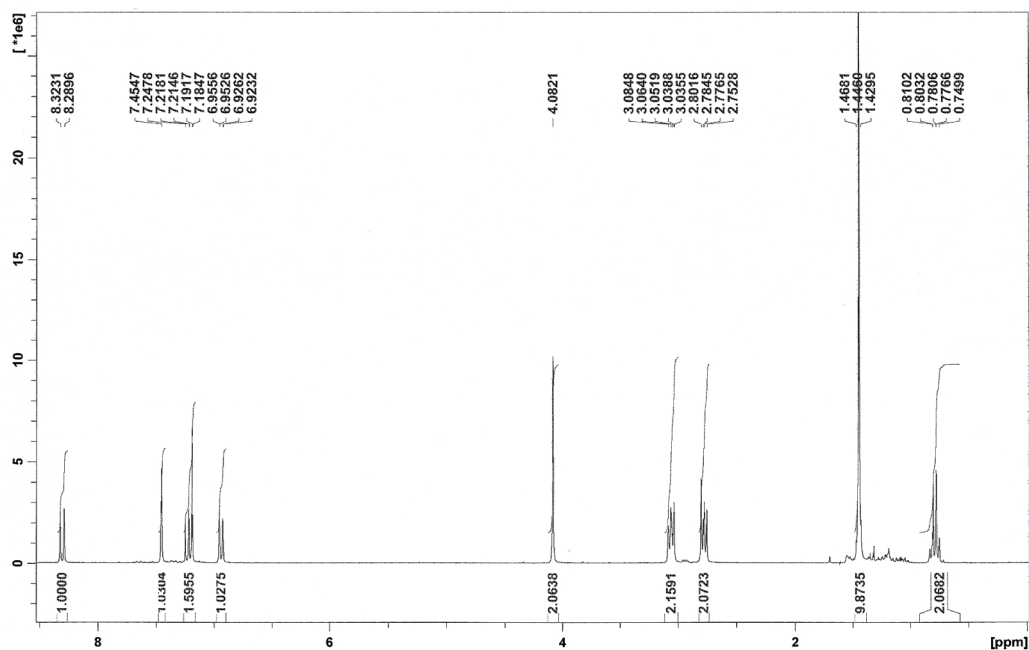


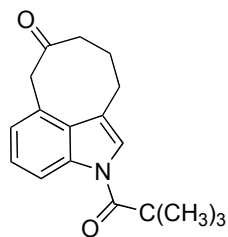




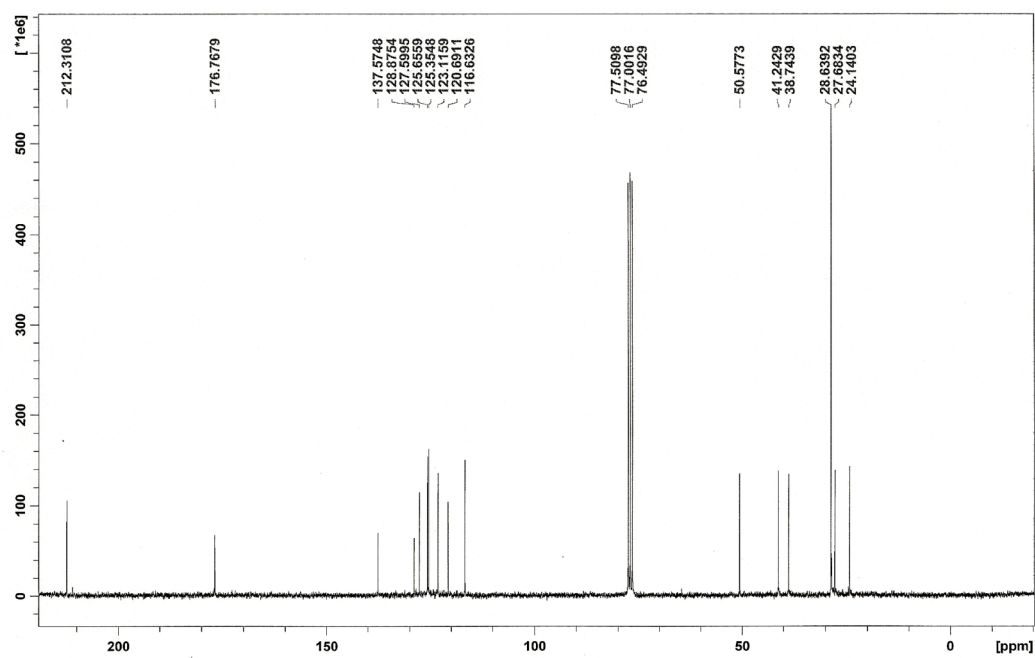
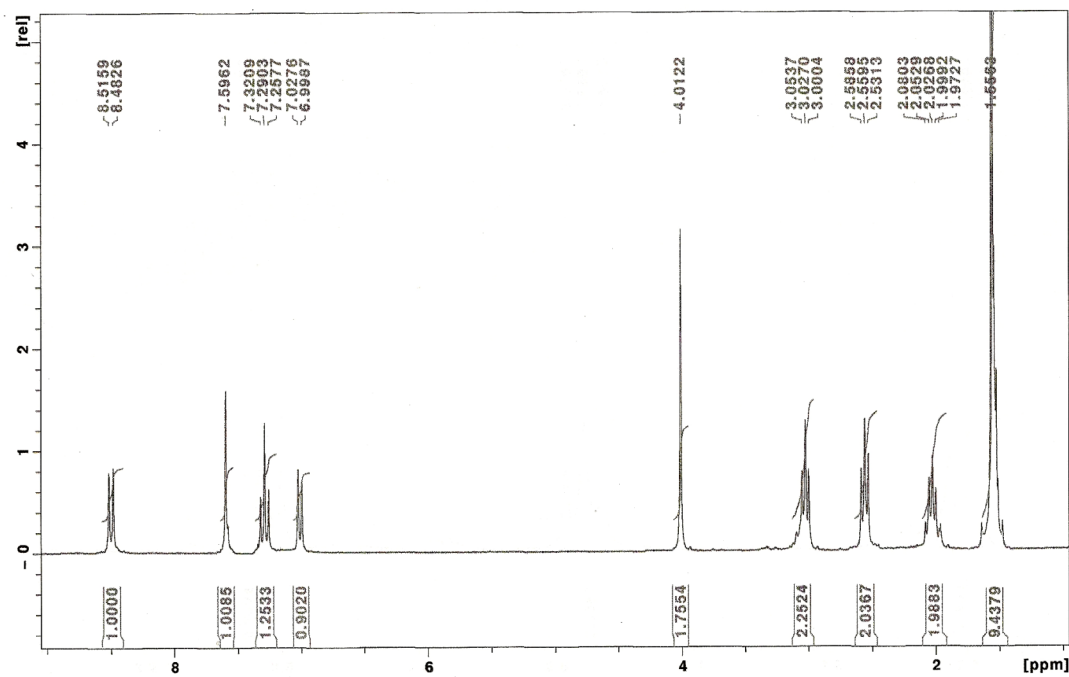


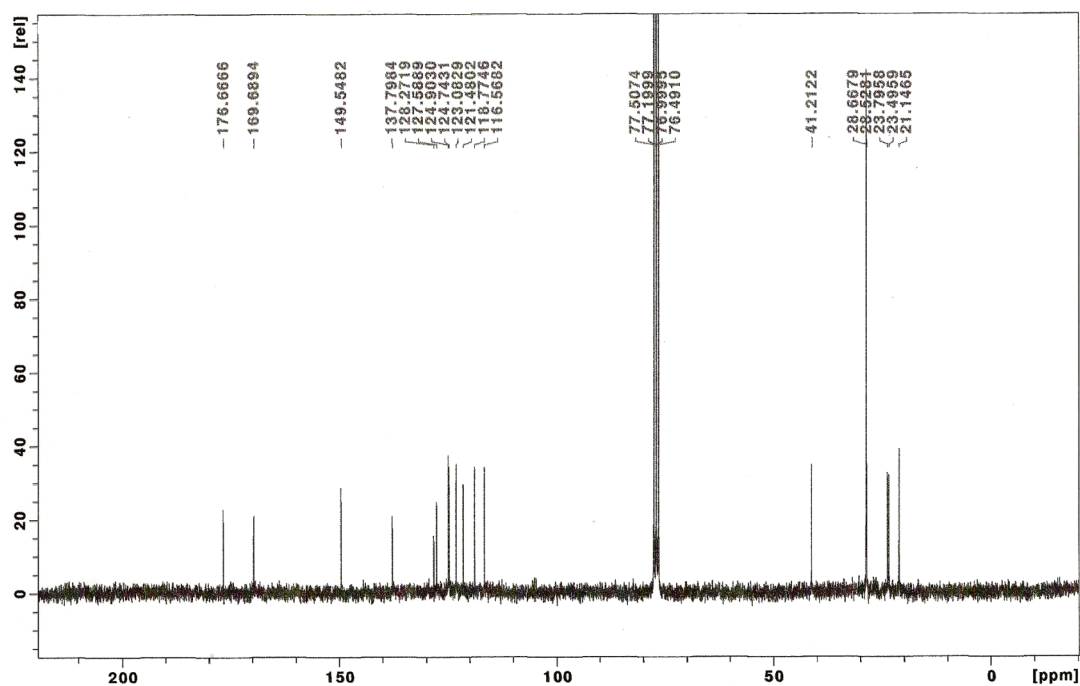
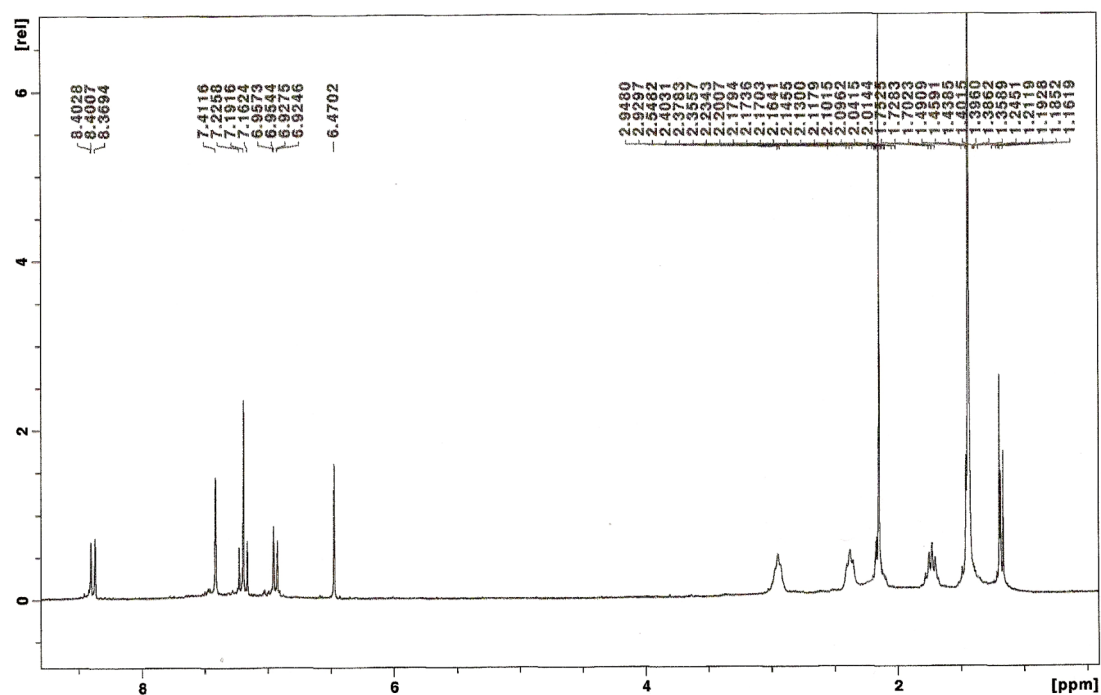
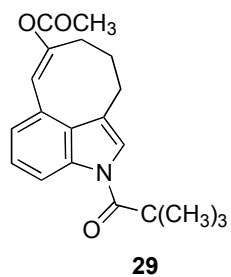
26

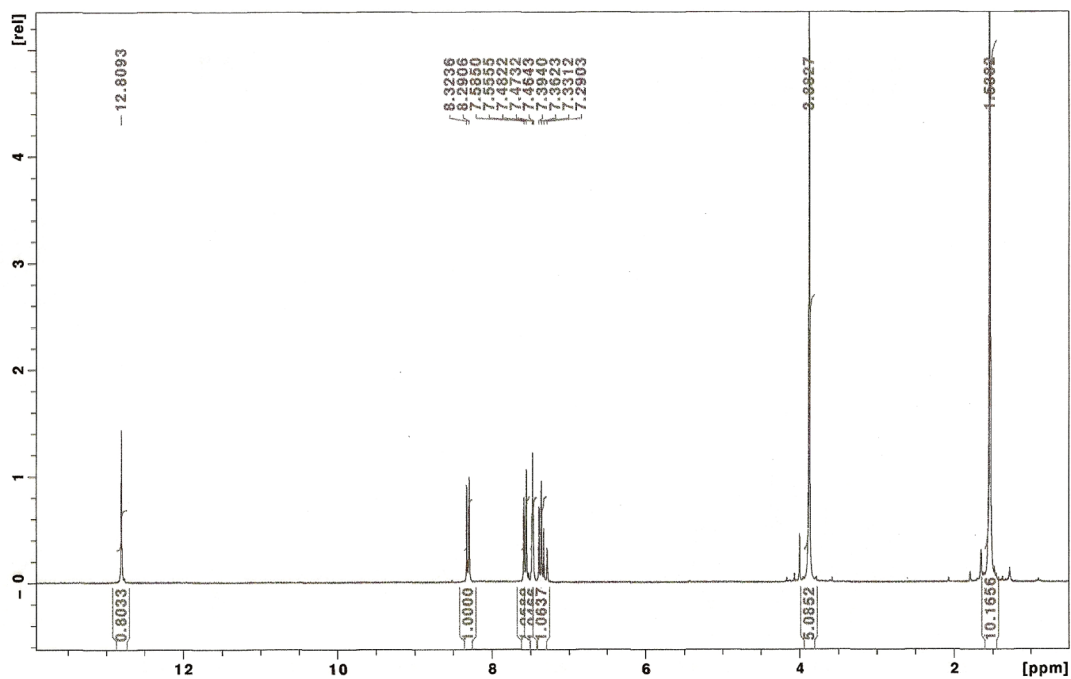
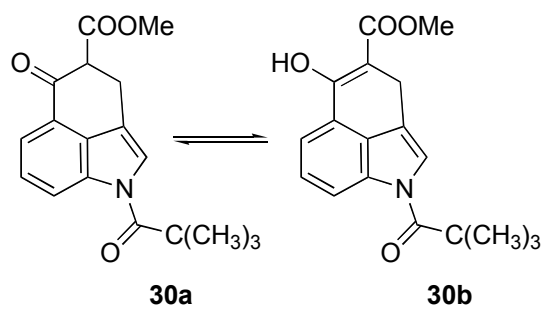


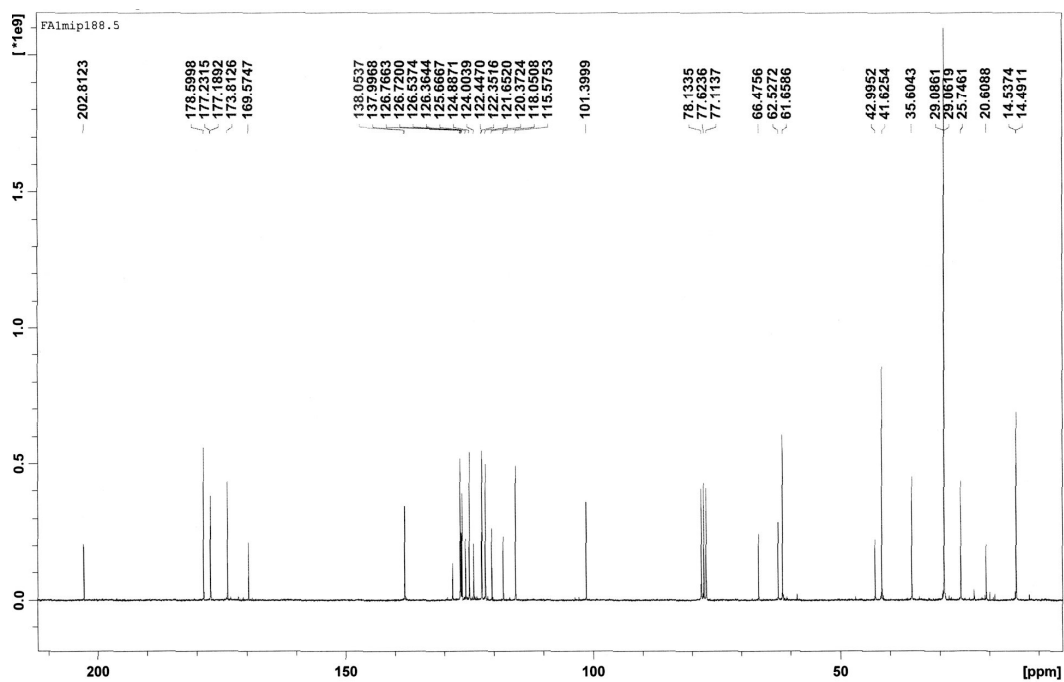


27

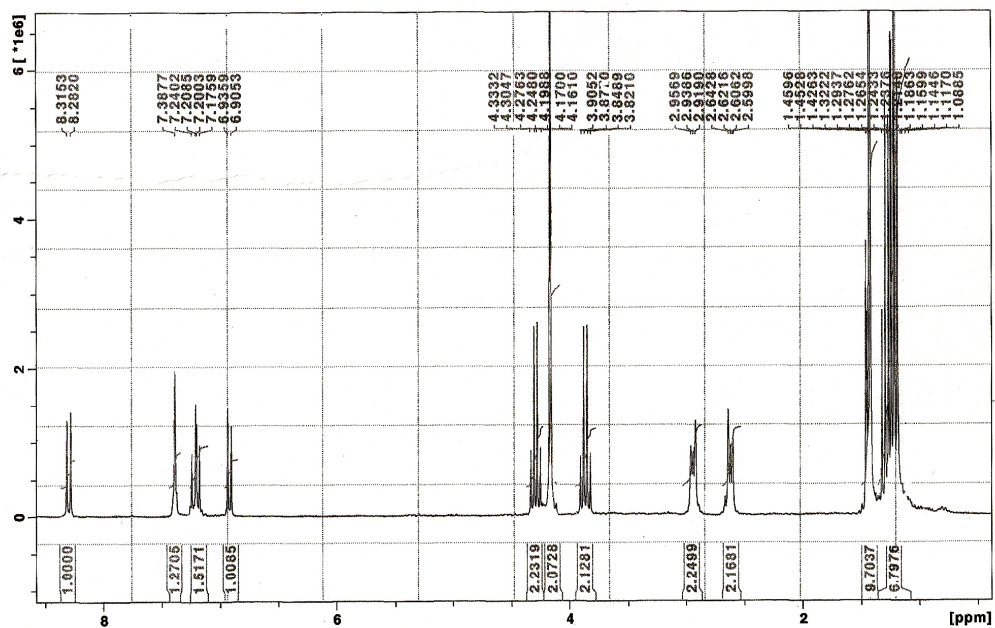
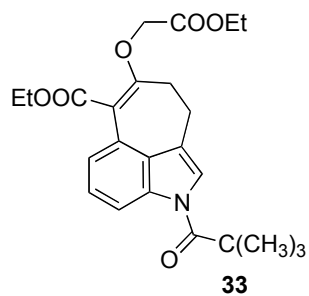


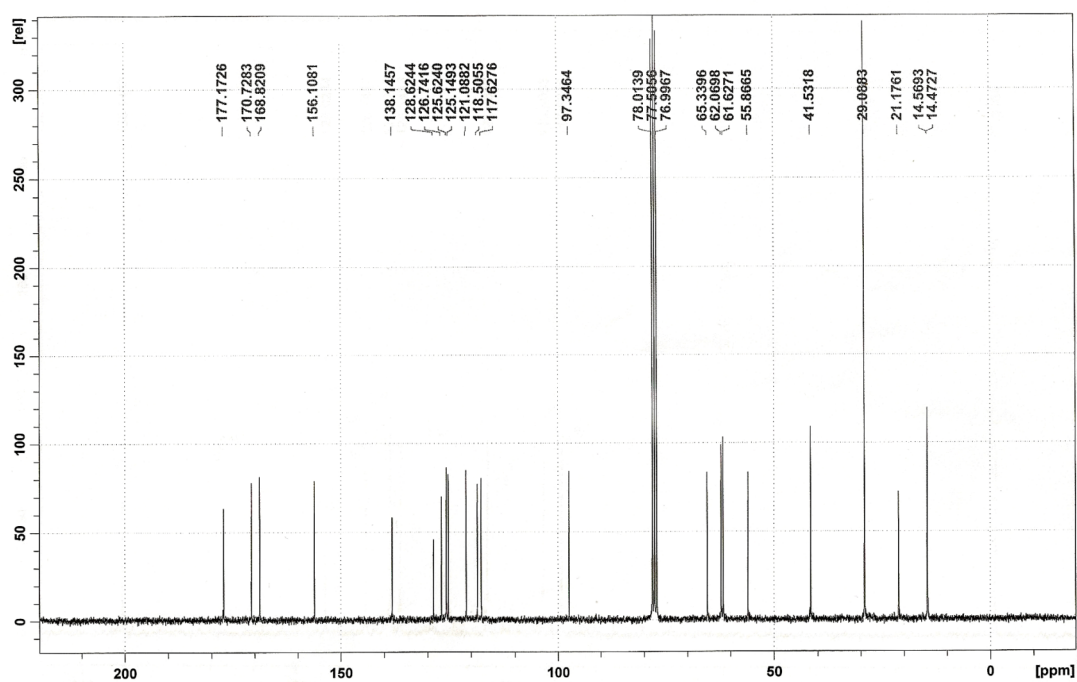
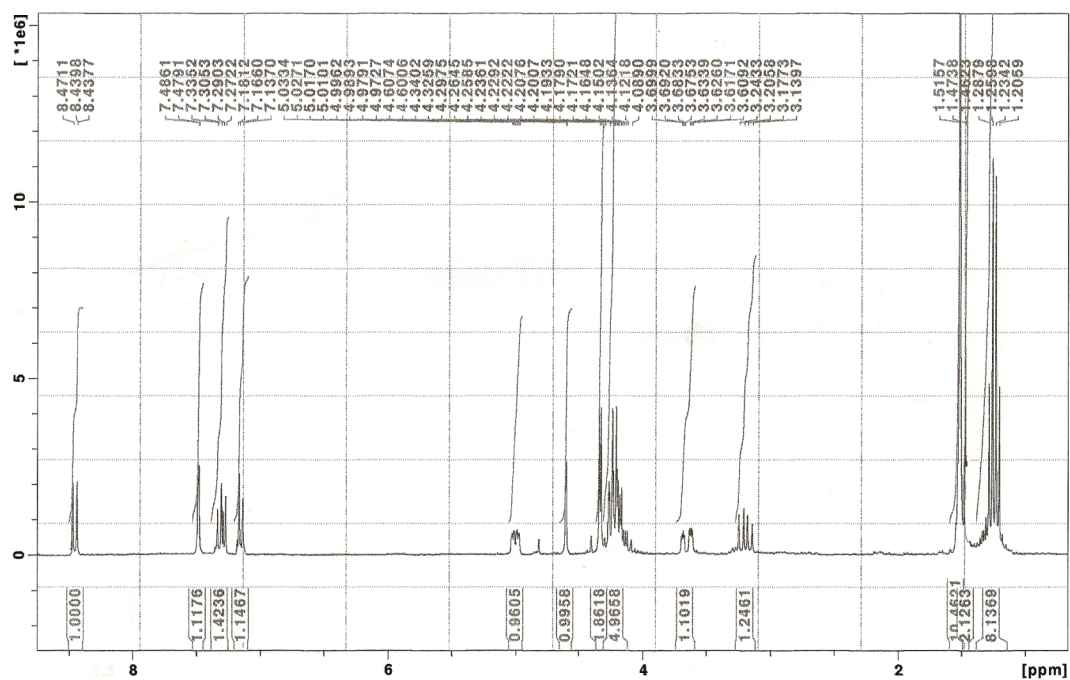
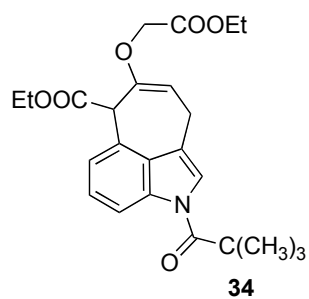


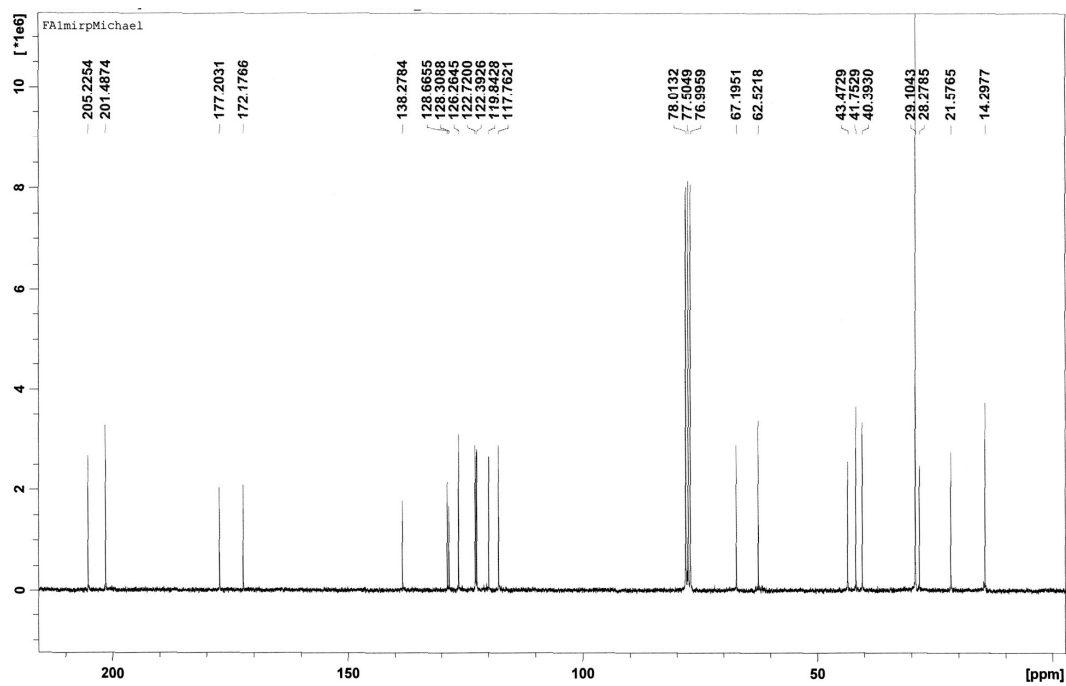
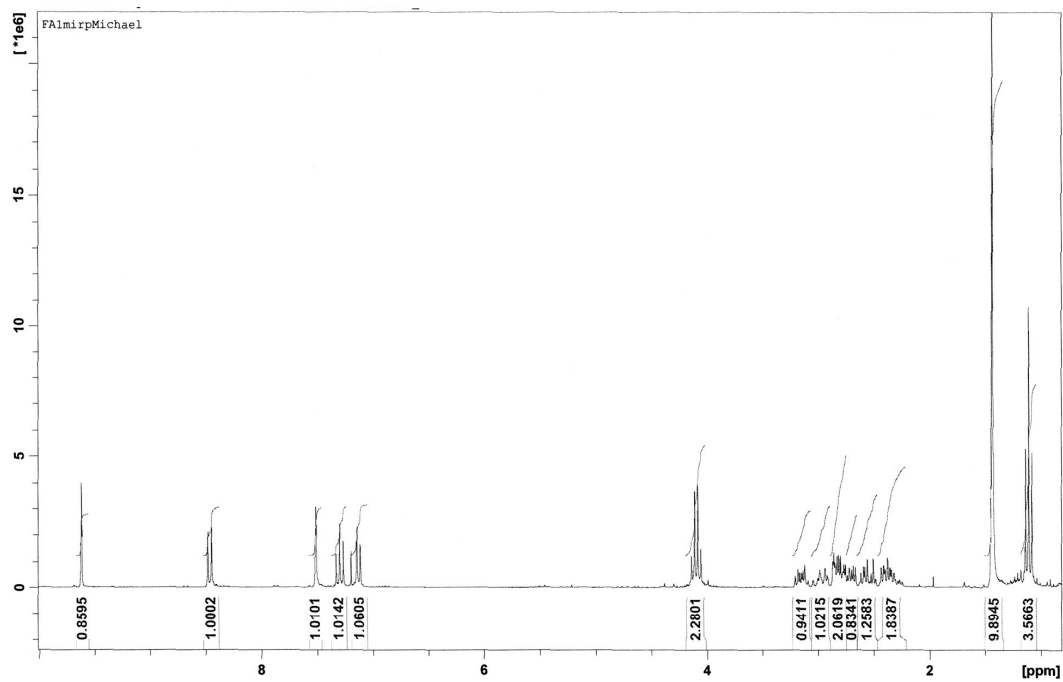
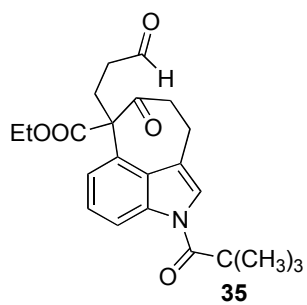


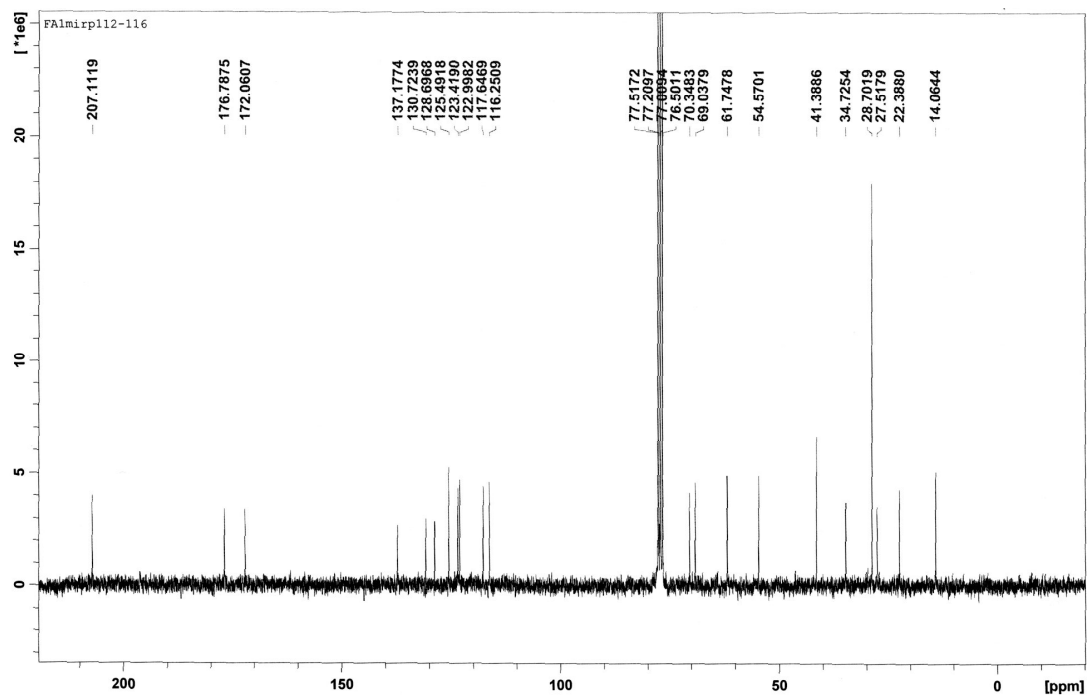
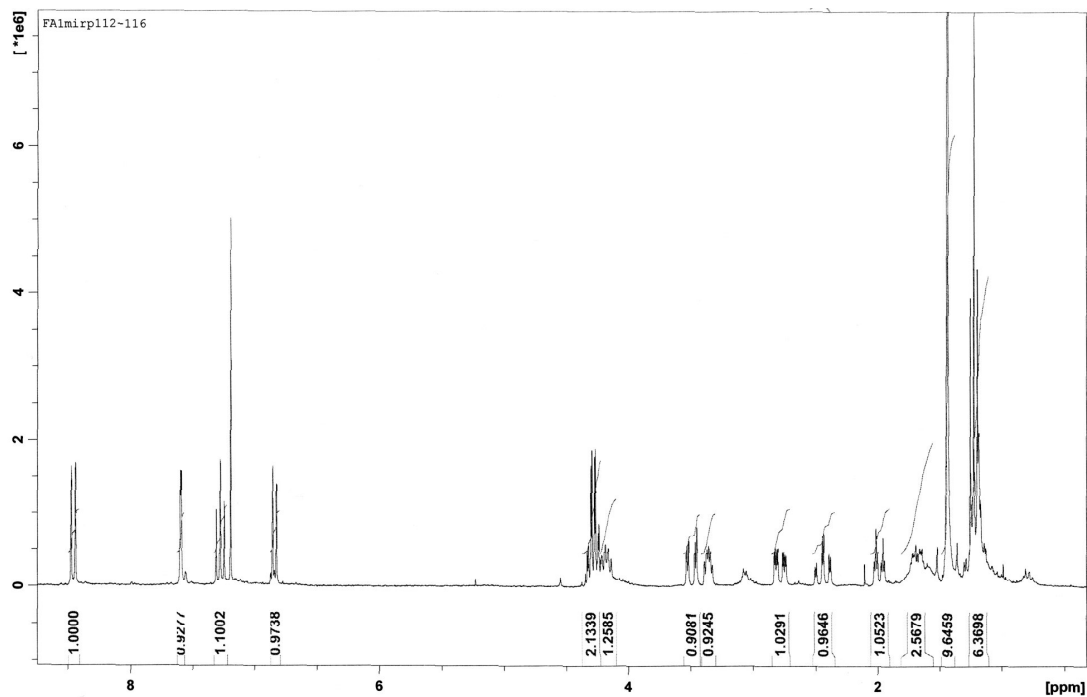
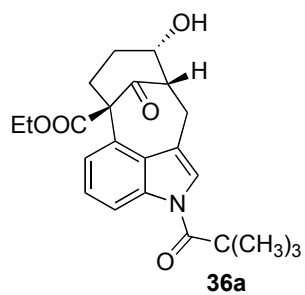


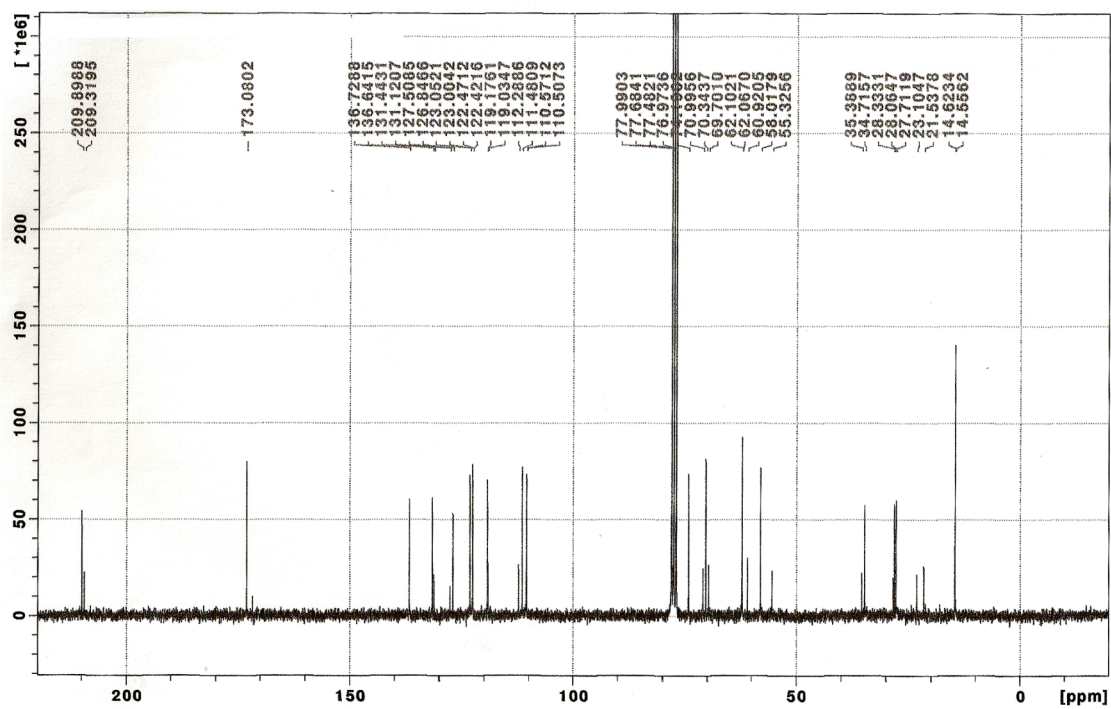
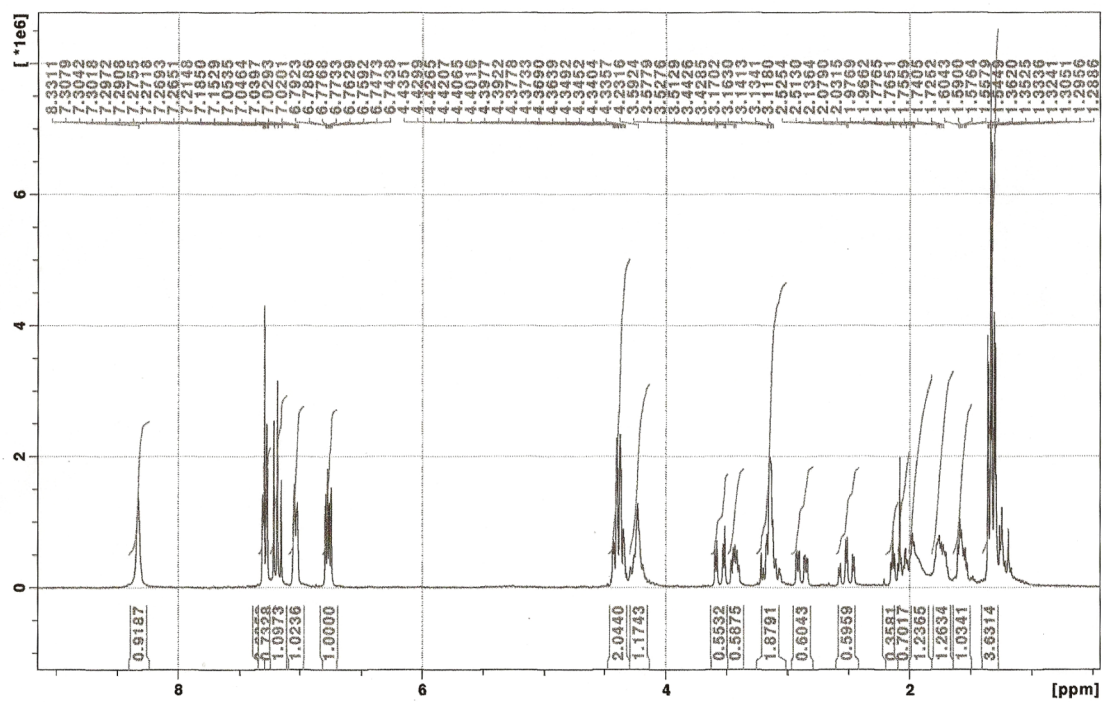
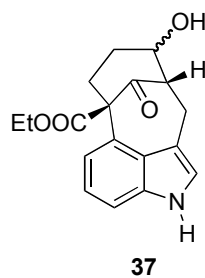


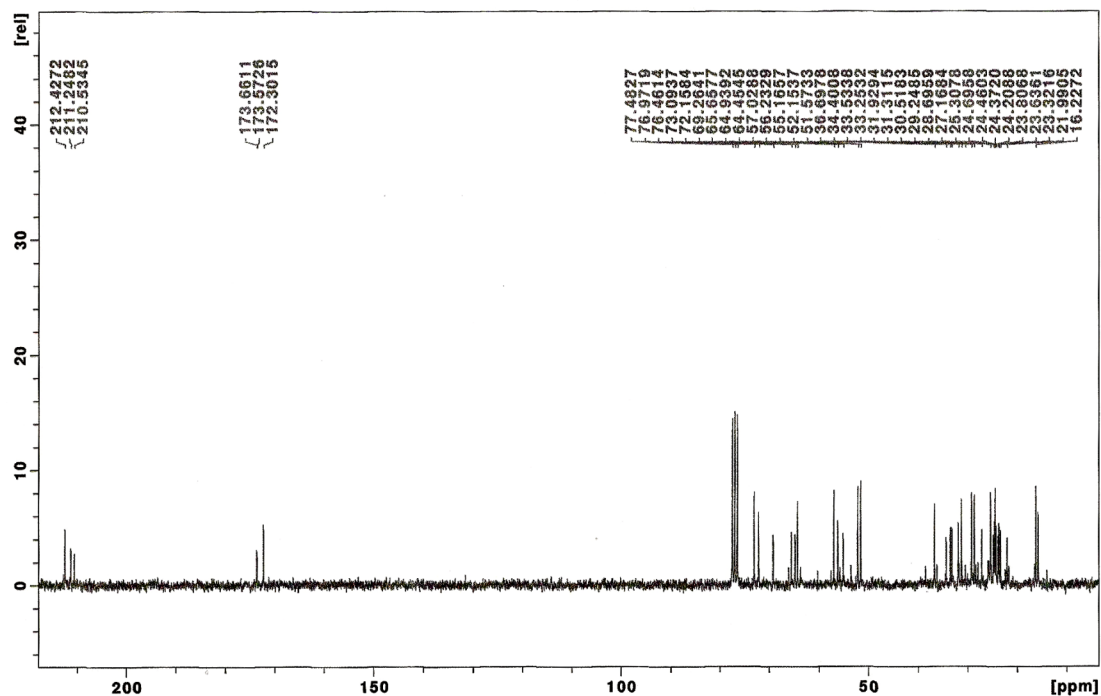


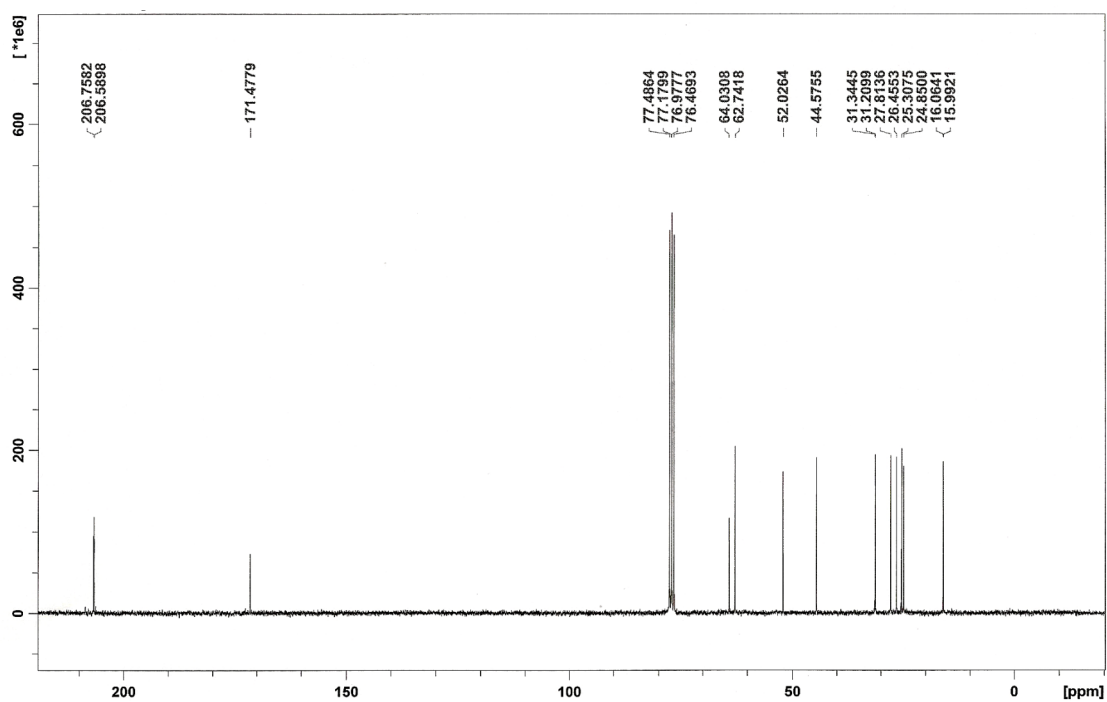
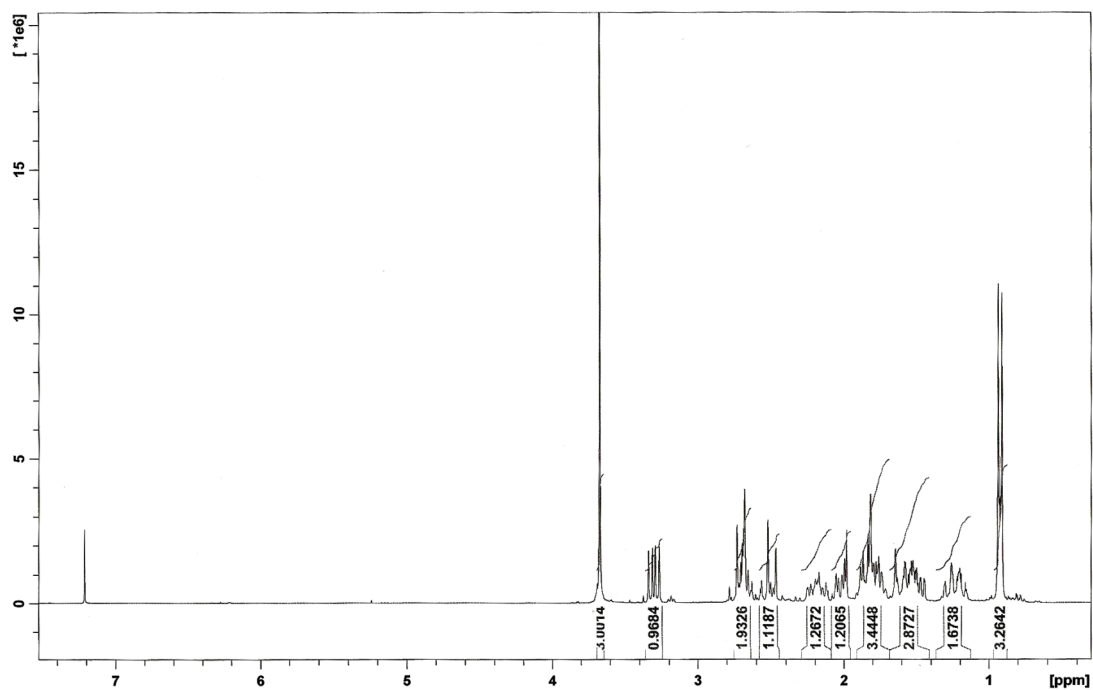
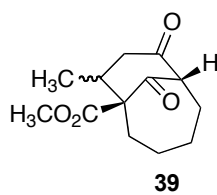




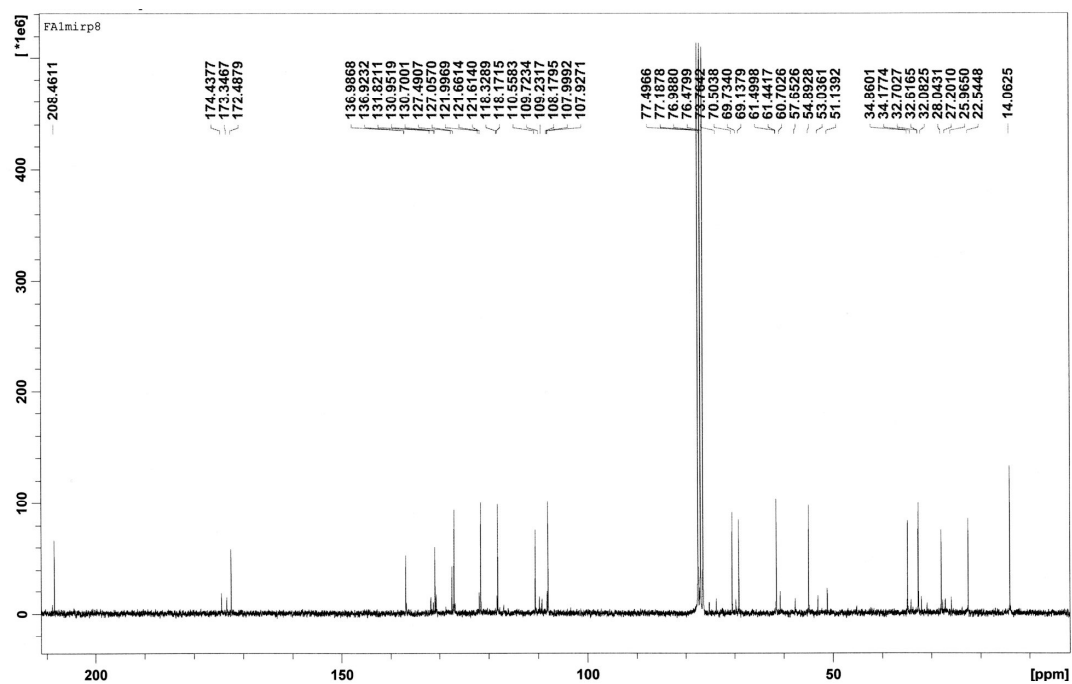
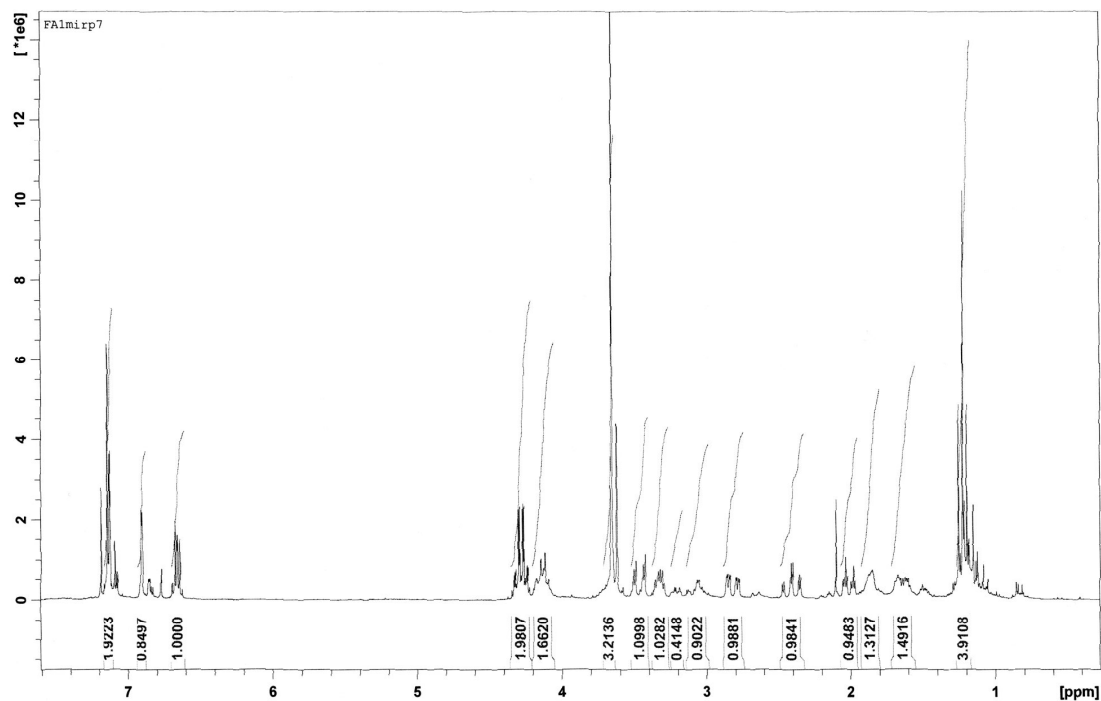
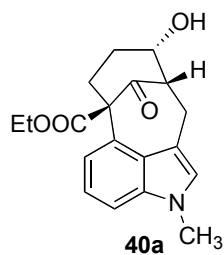




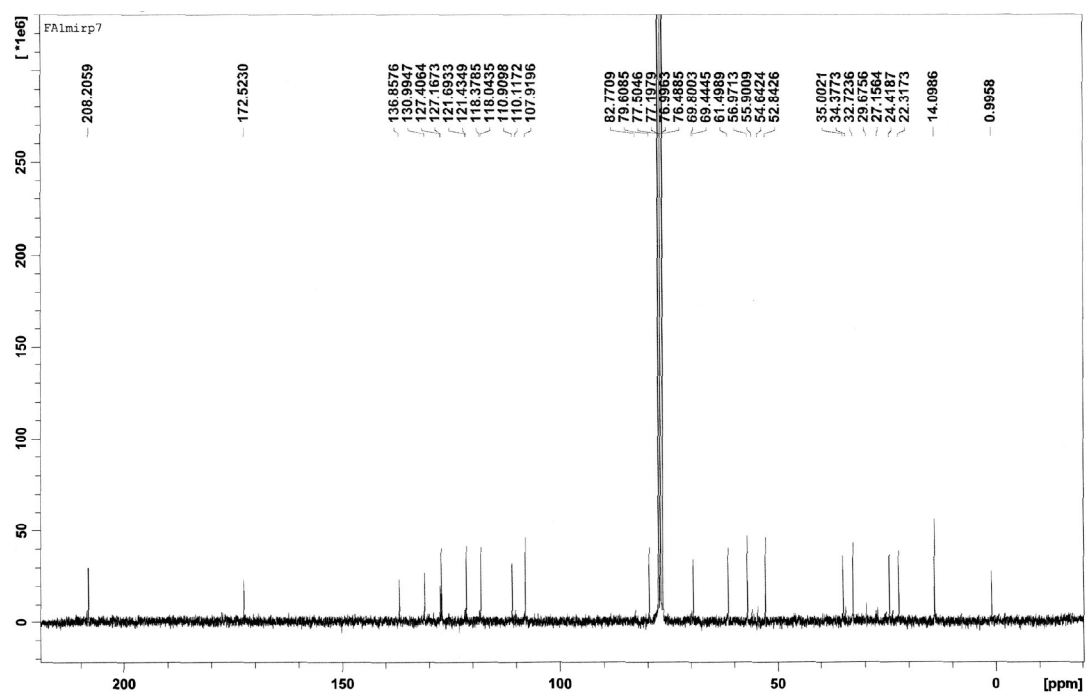
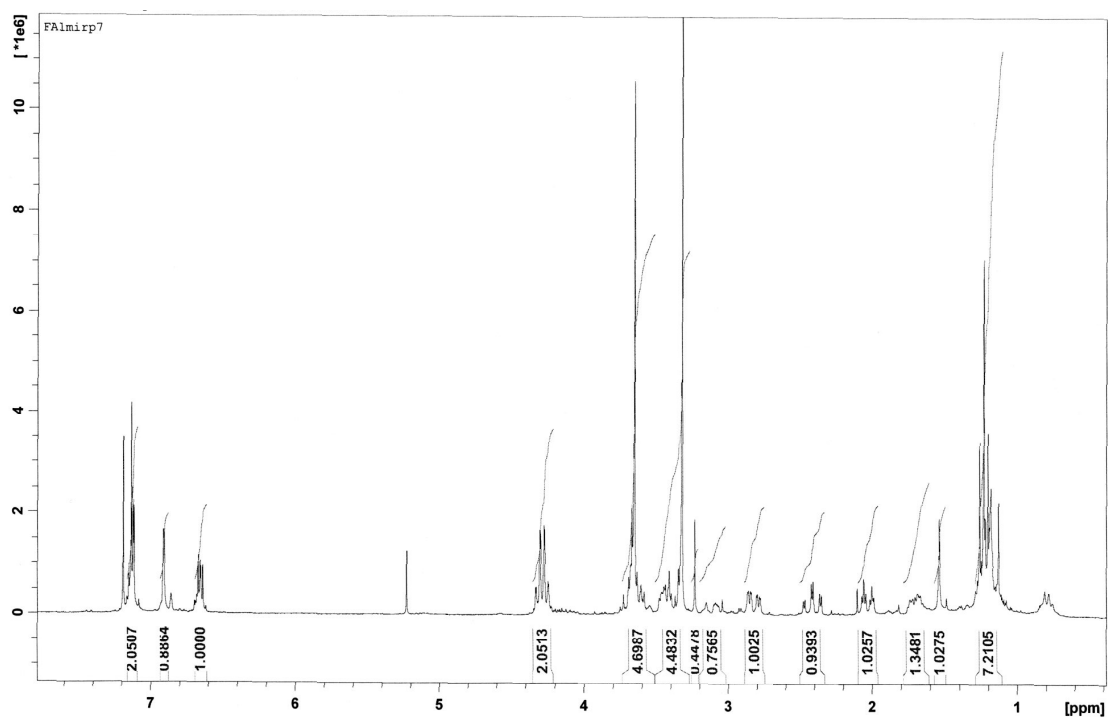
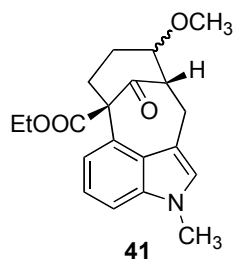


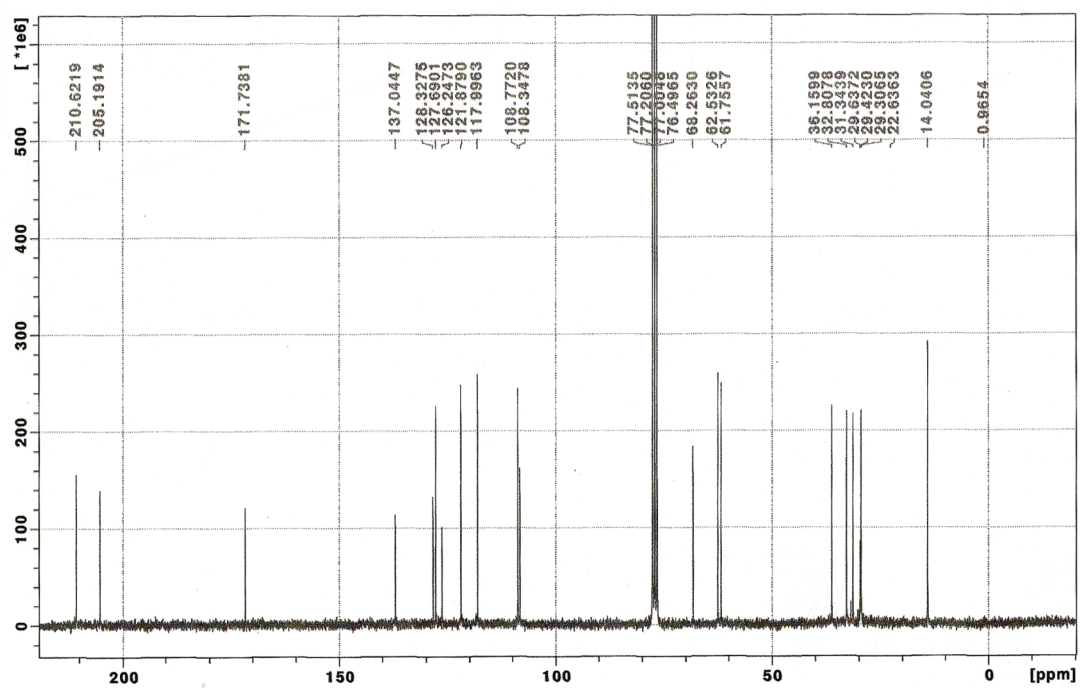
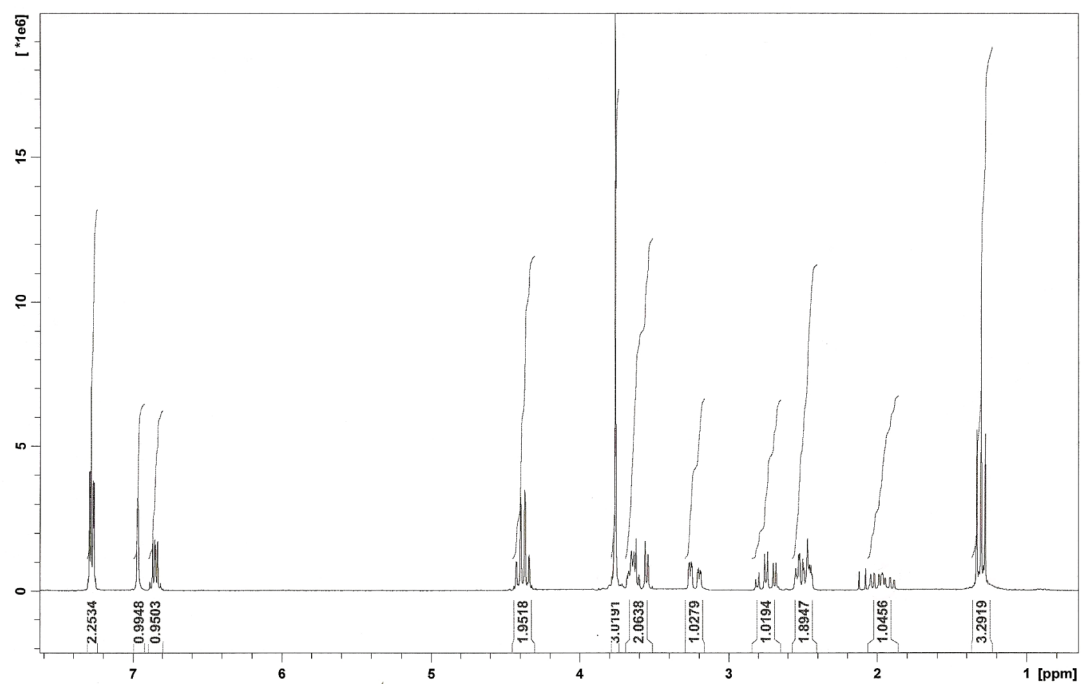
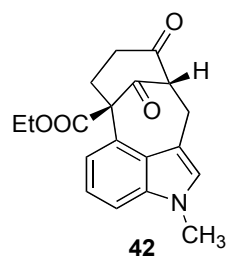


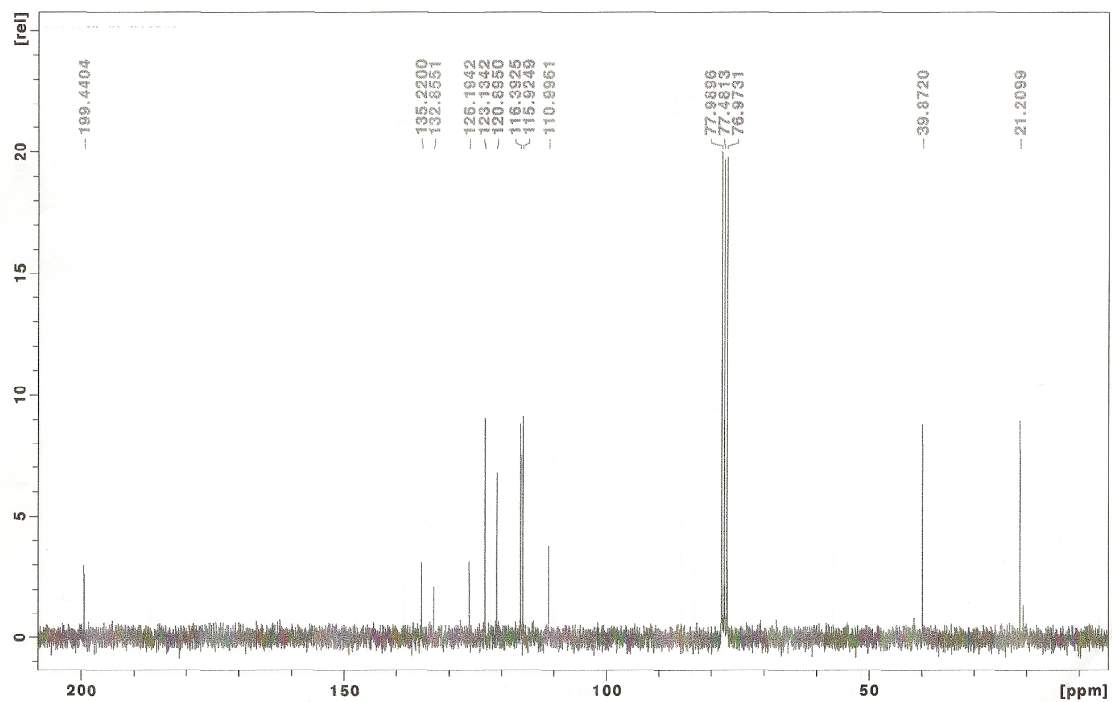






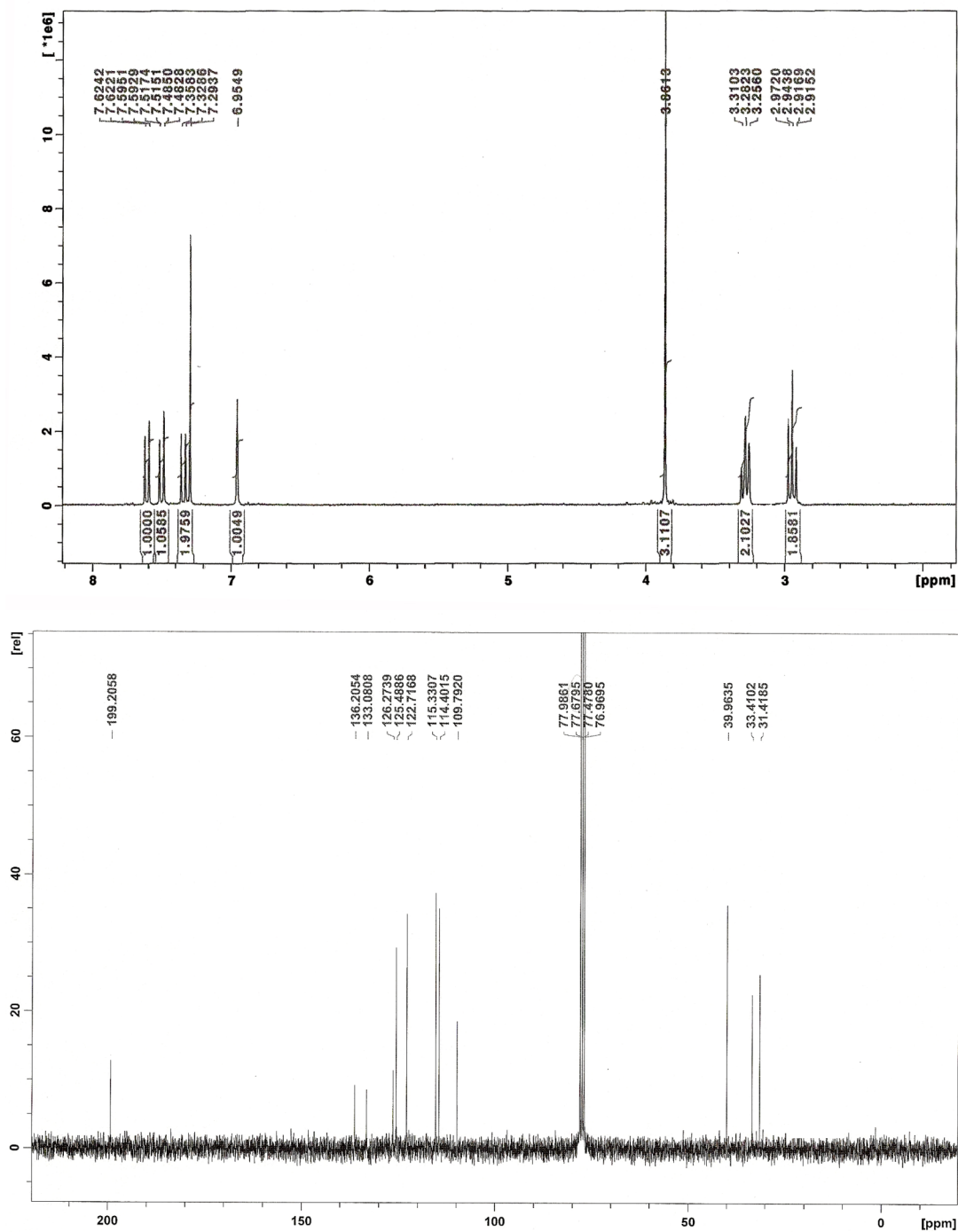


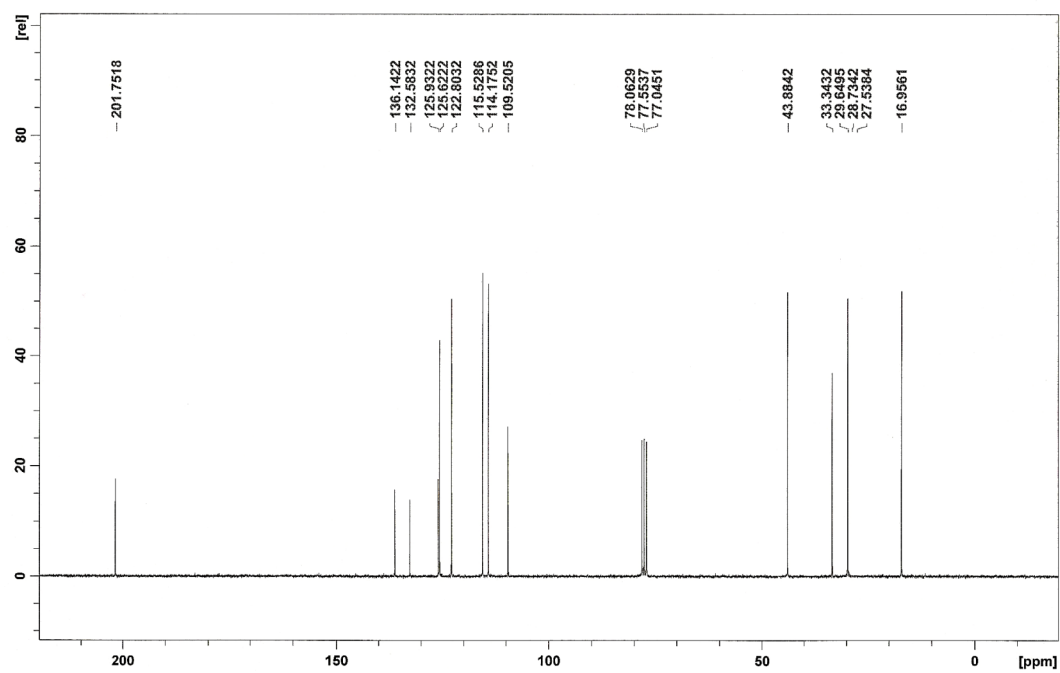
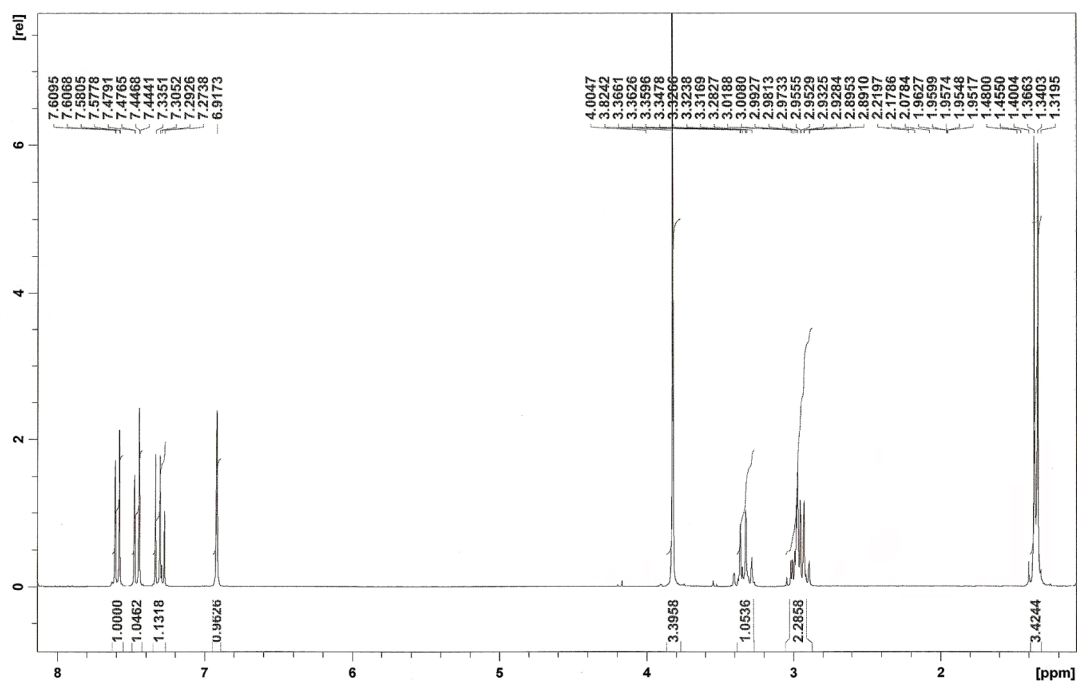
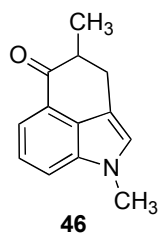


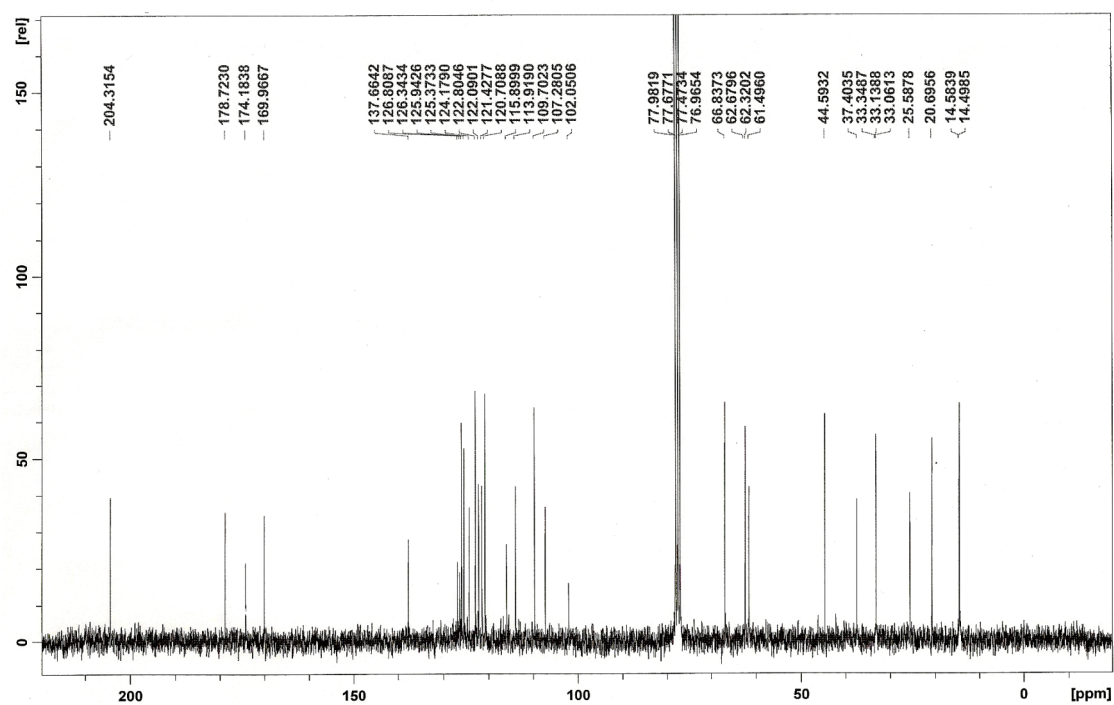
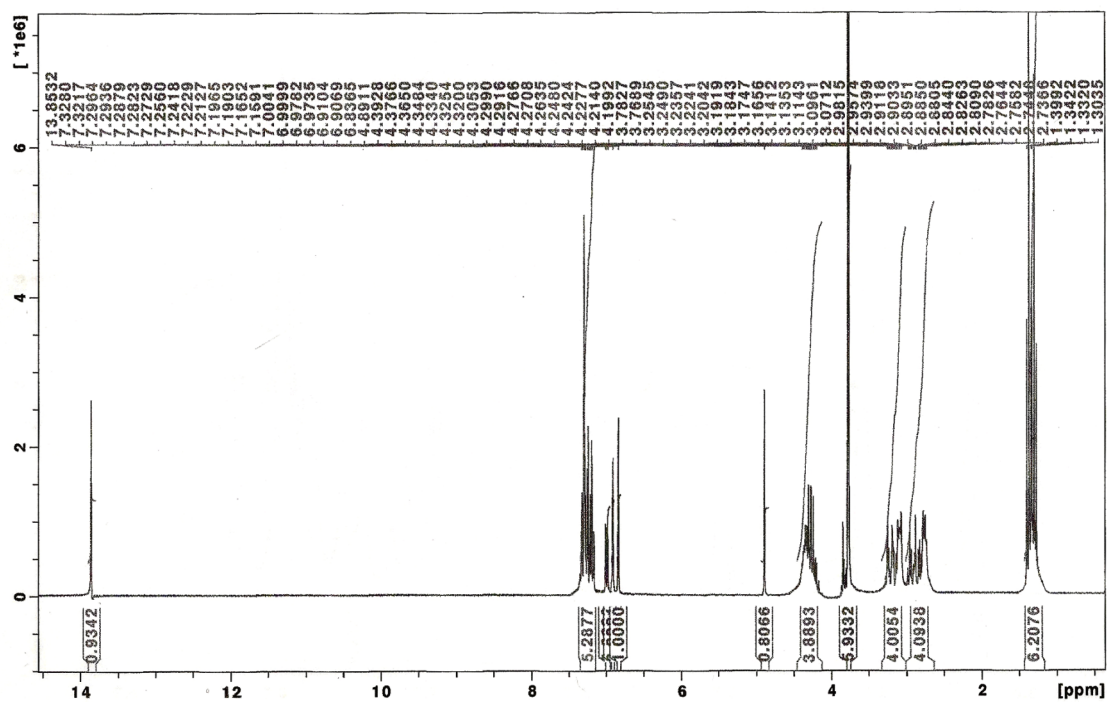
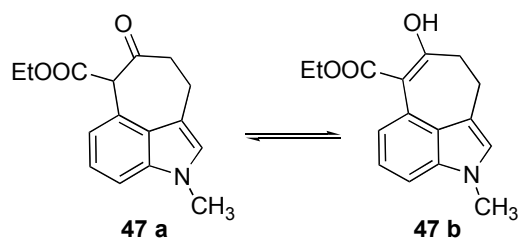


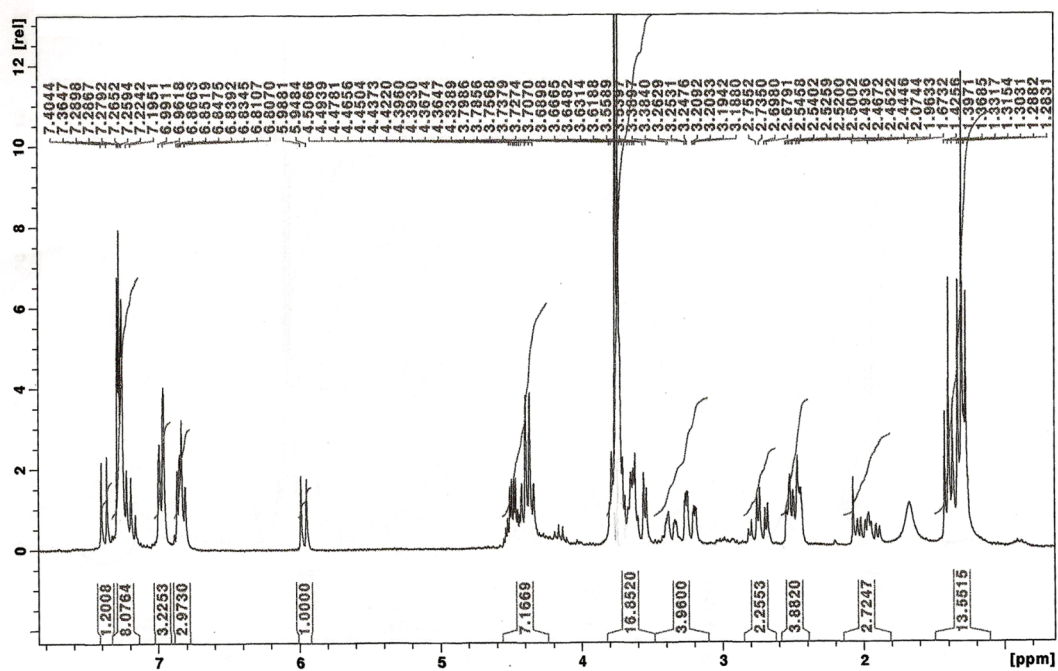
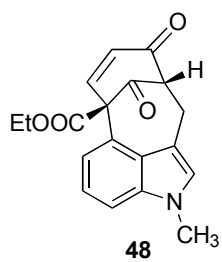
CN1C=CC2=C1C(=O)CC=C2

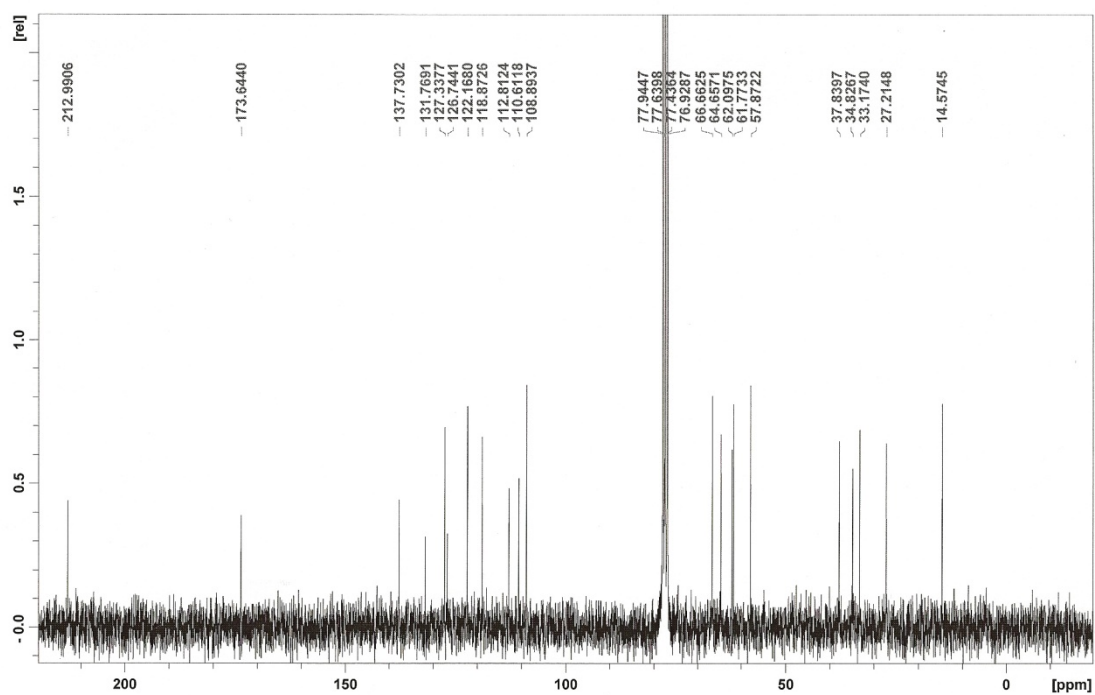
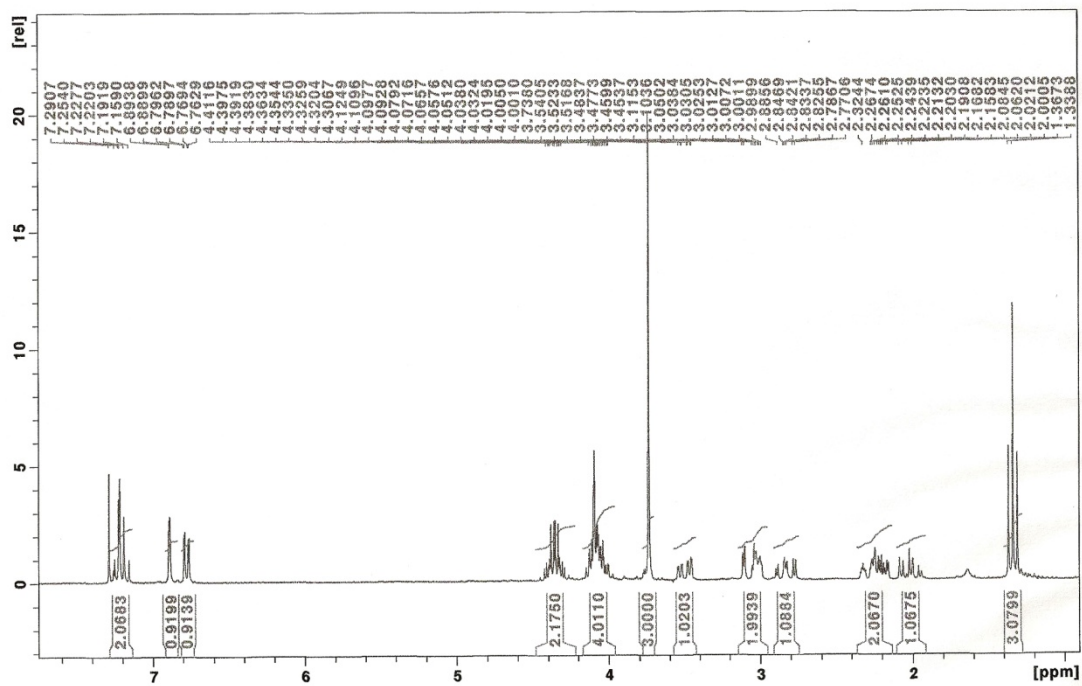
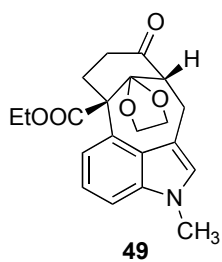
**45**



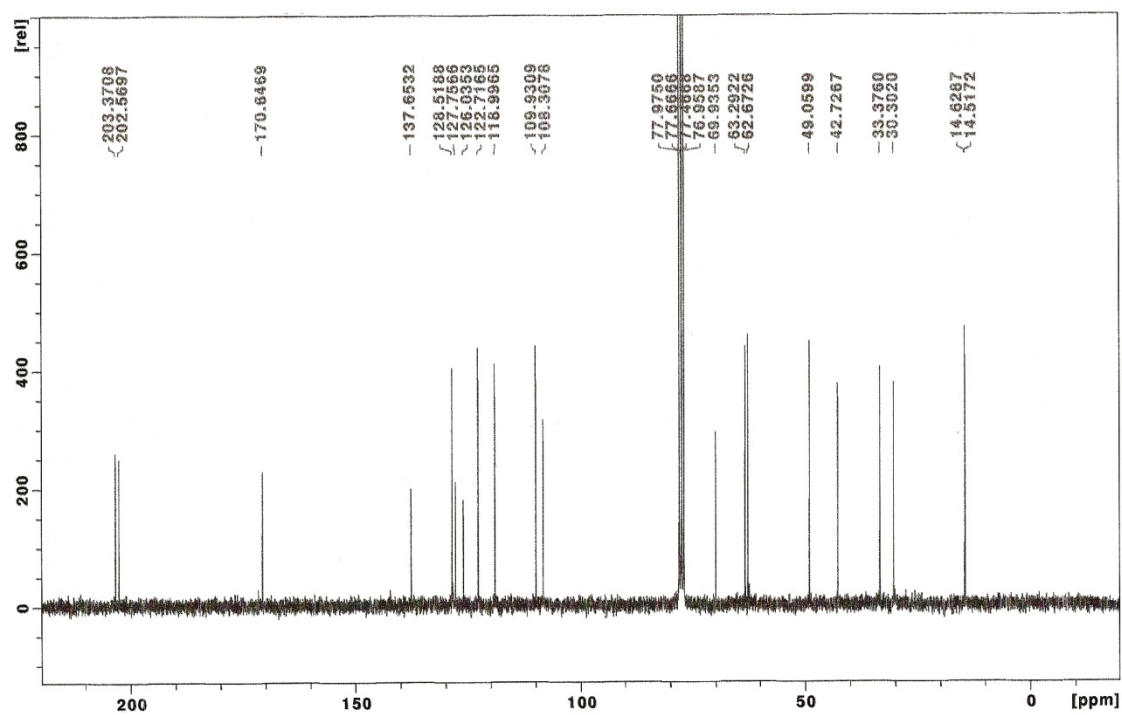
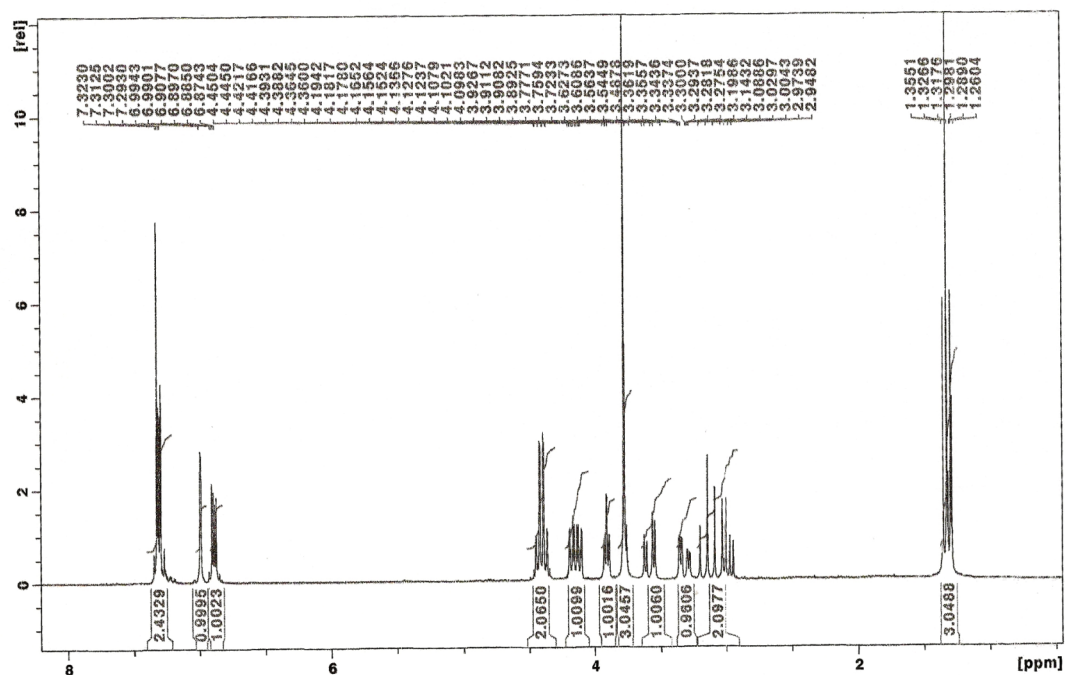
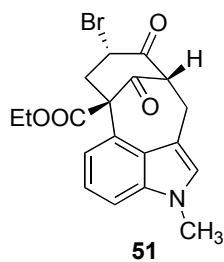


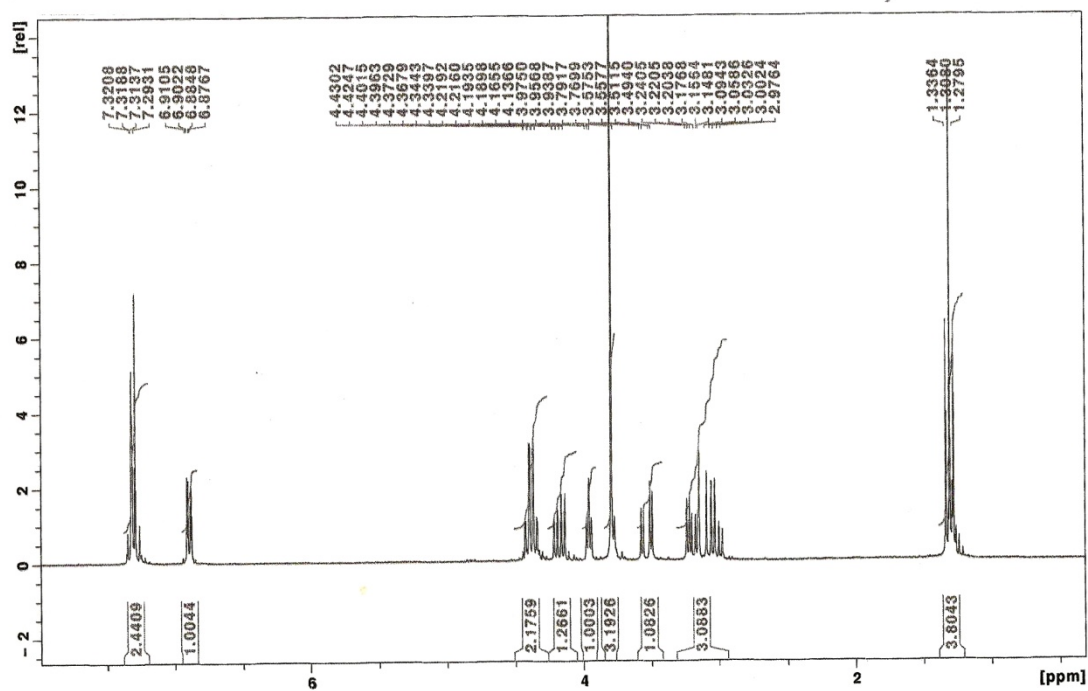
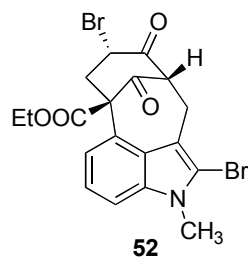


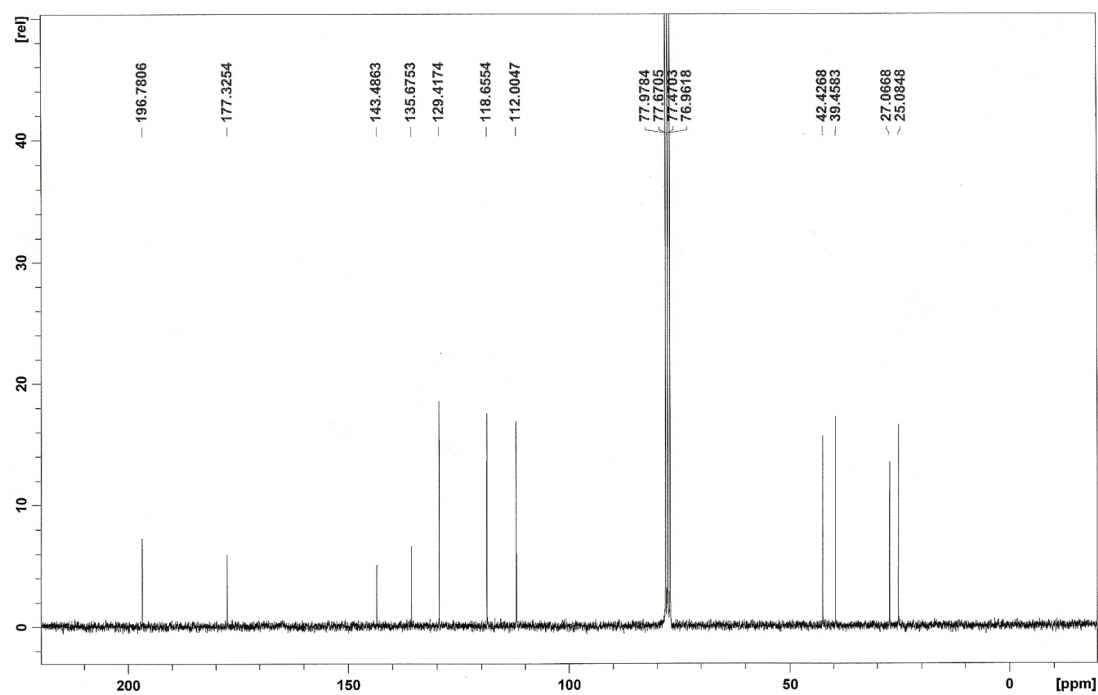
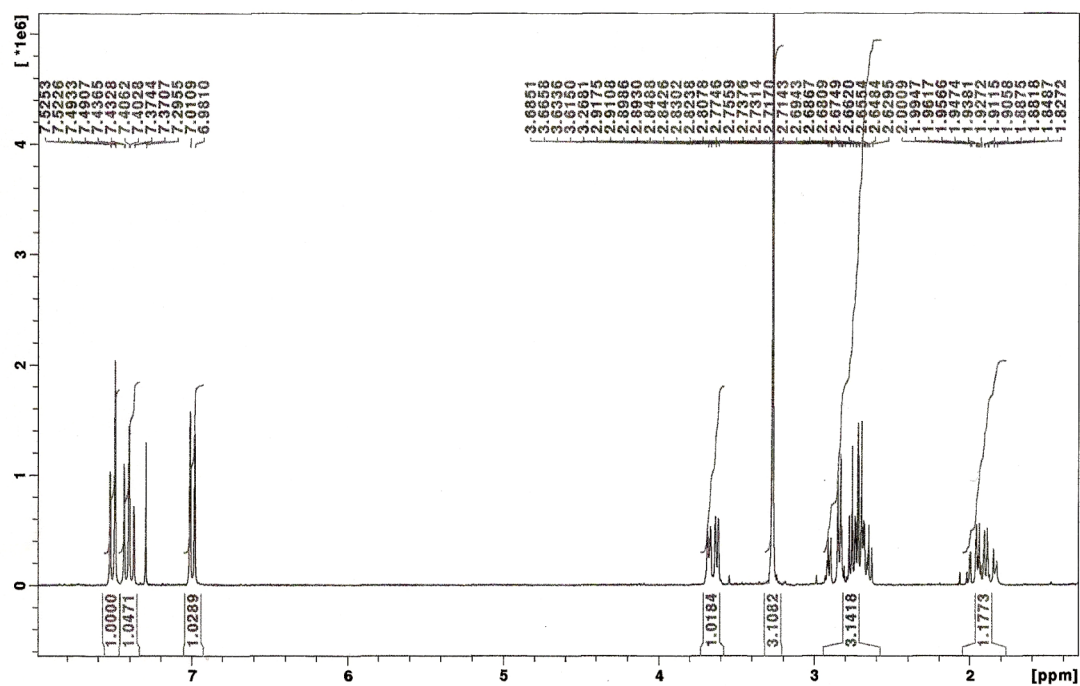
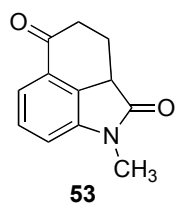


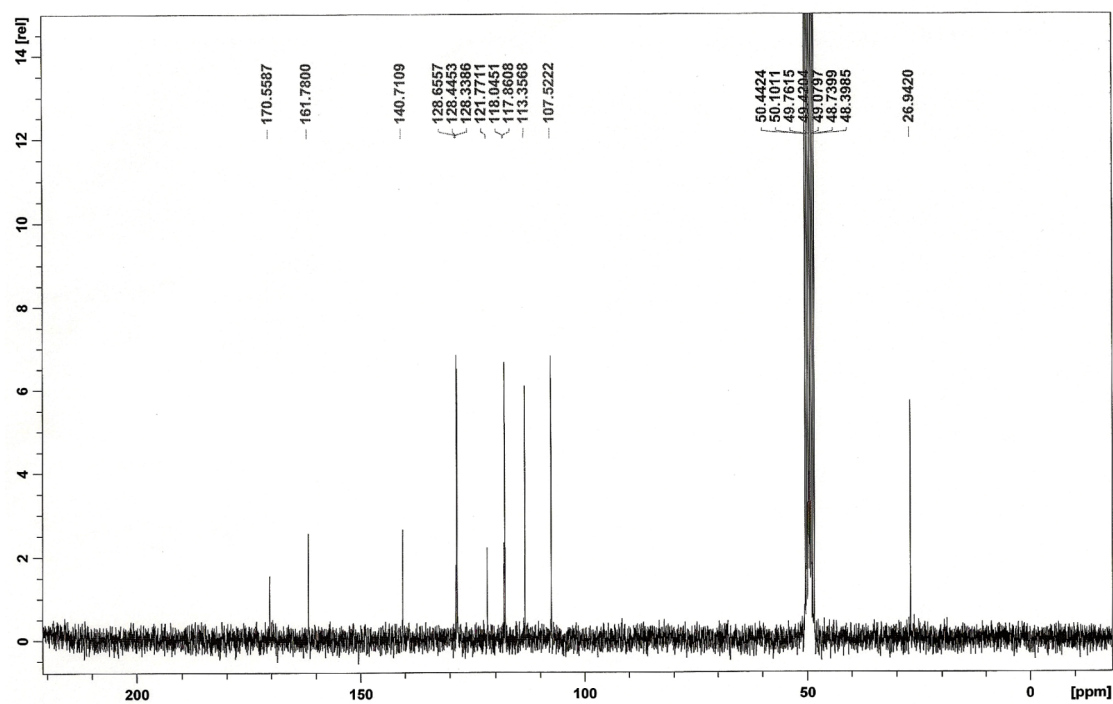
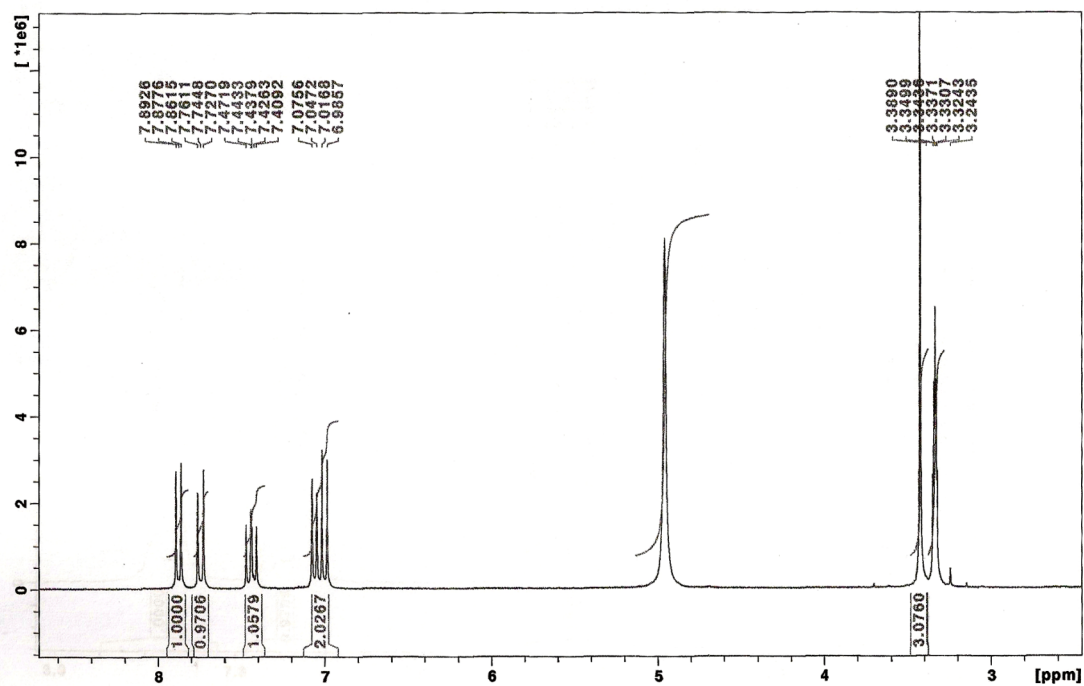
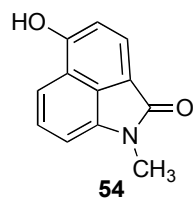


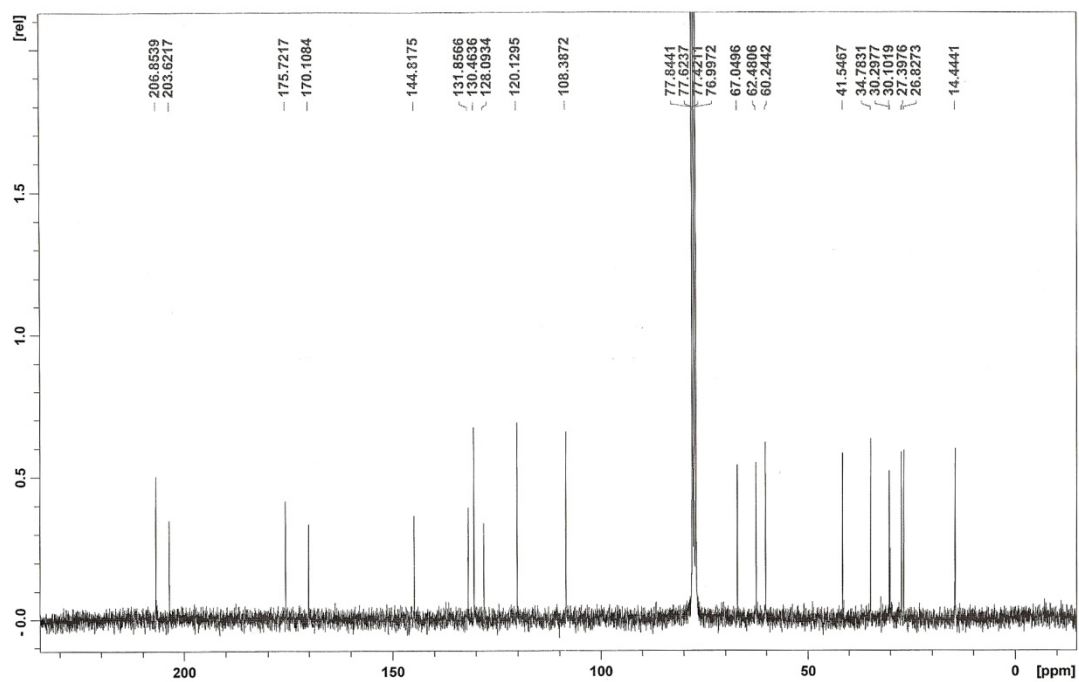
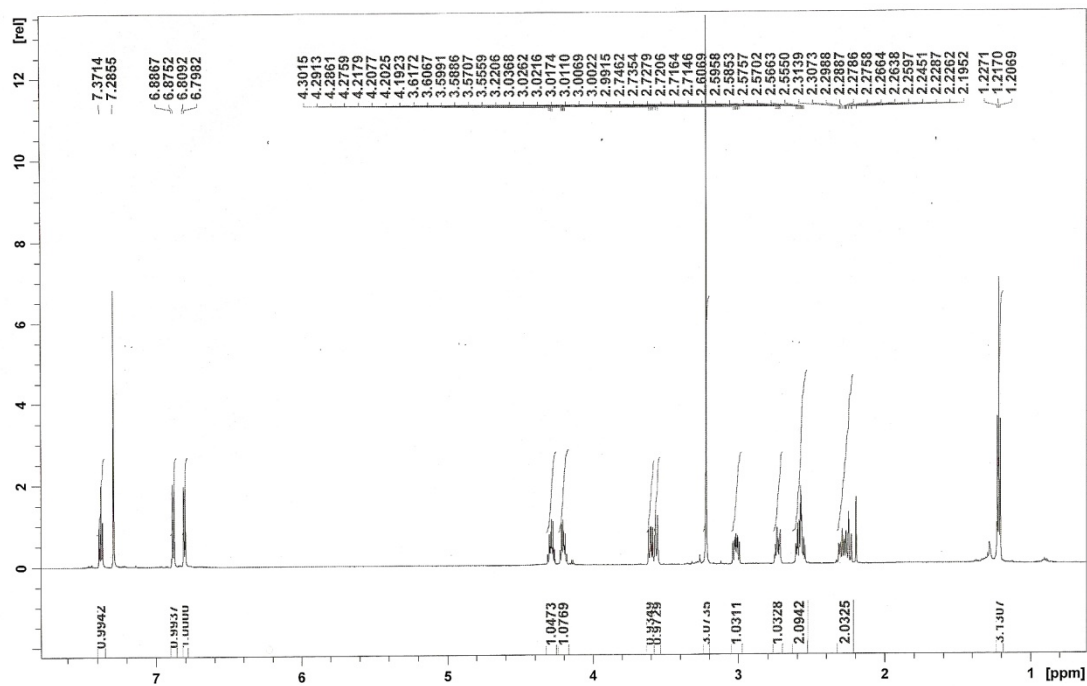
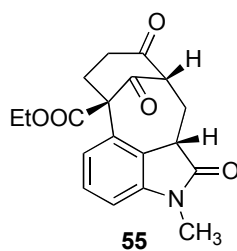


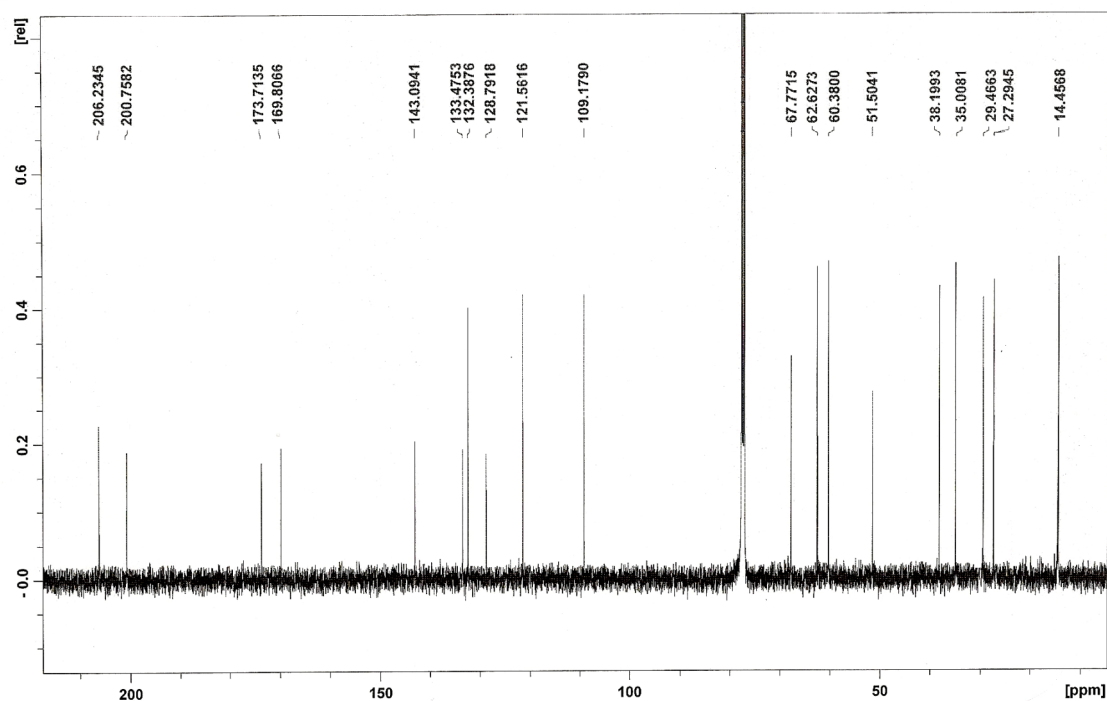
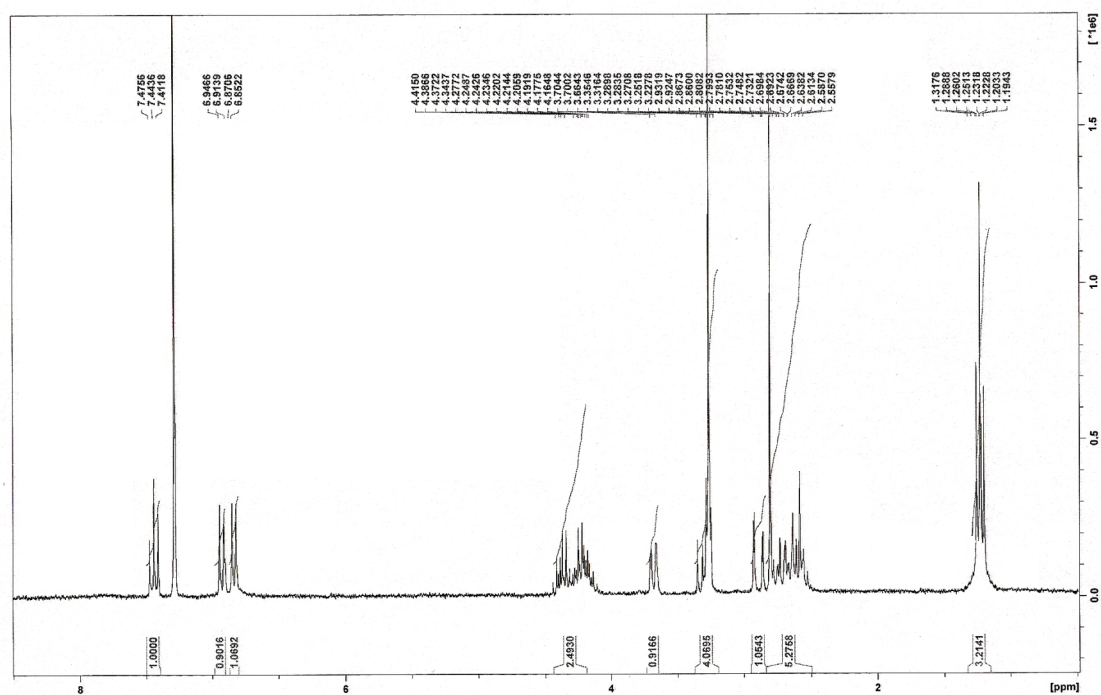
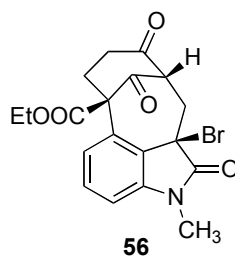




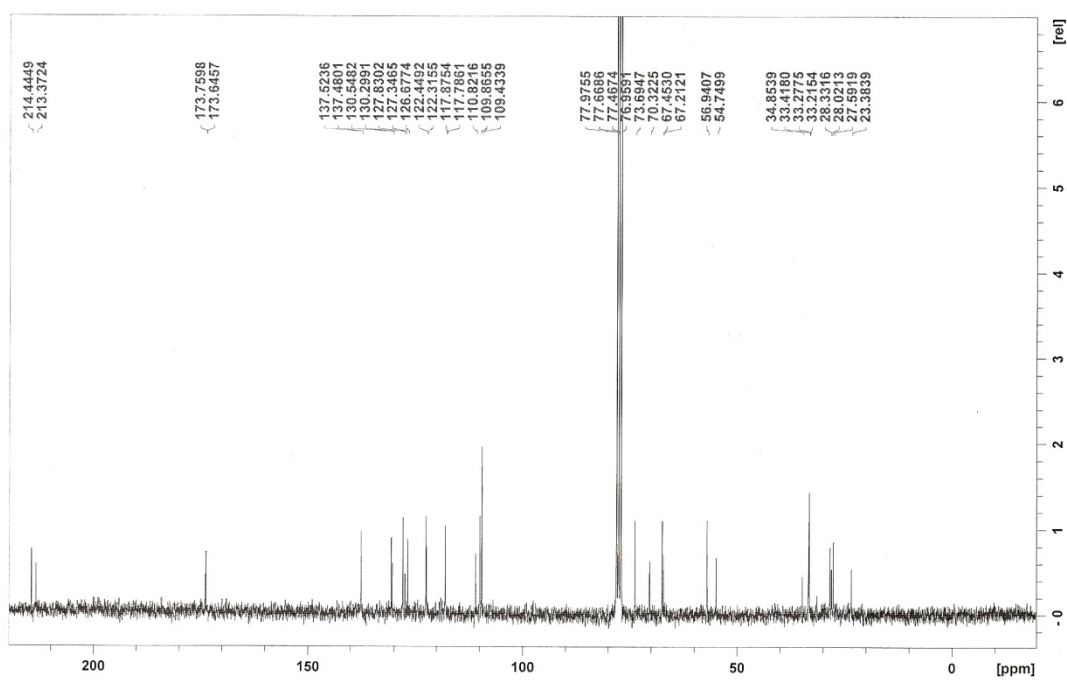
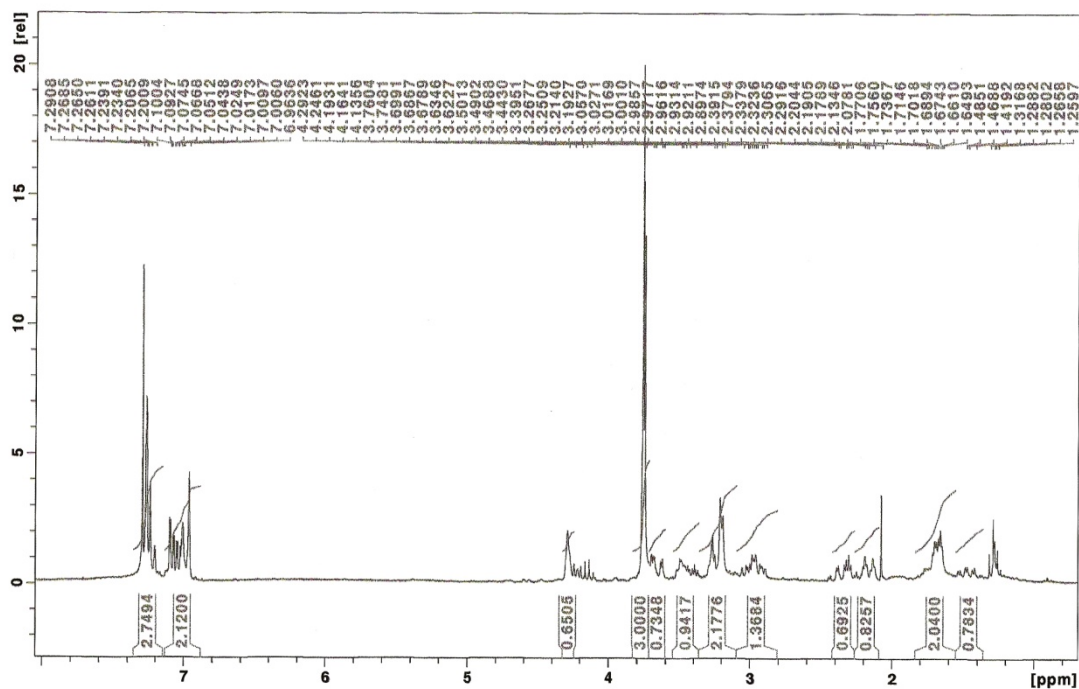
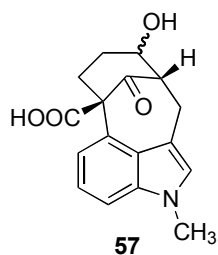


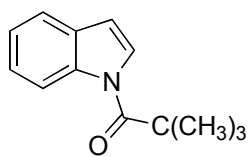
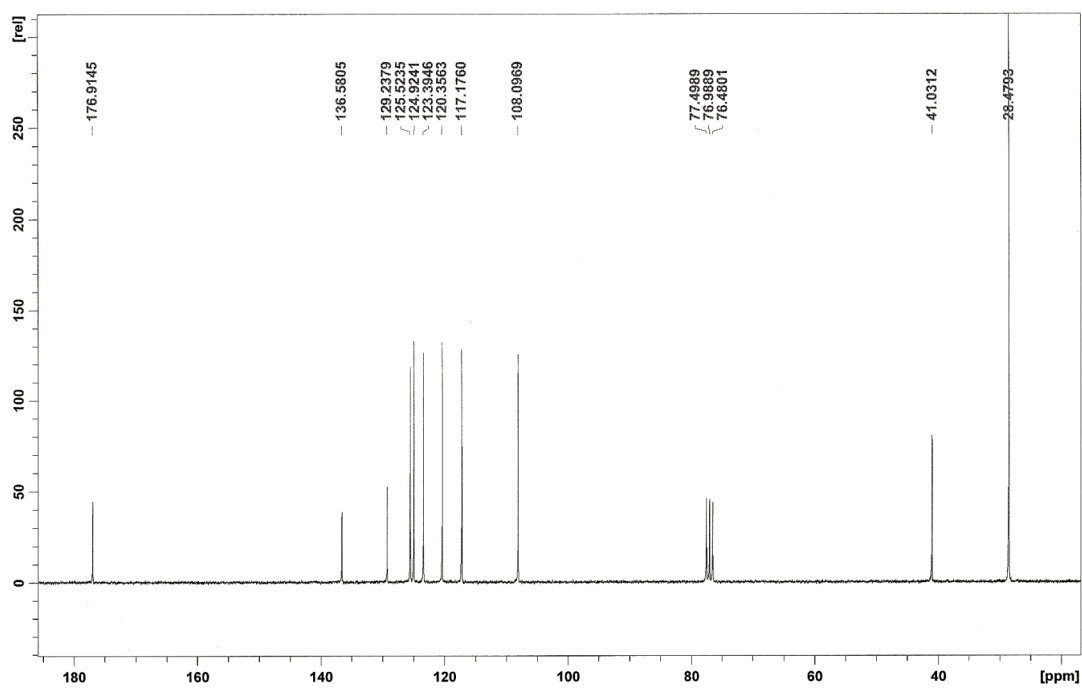
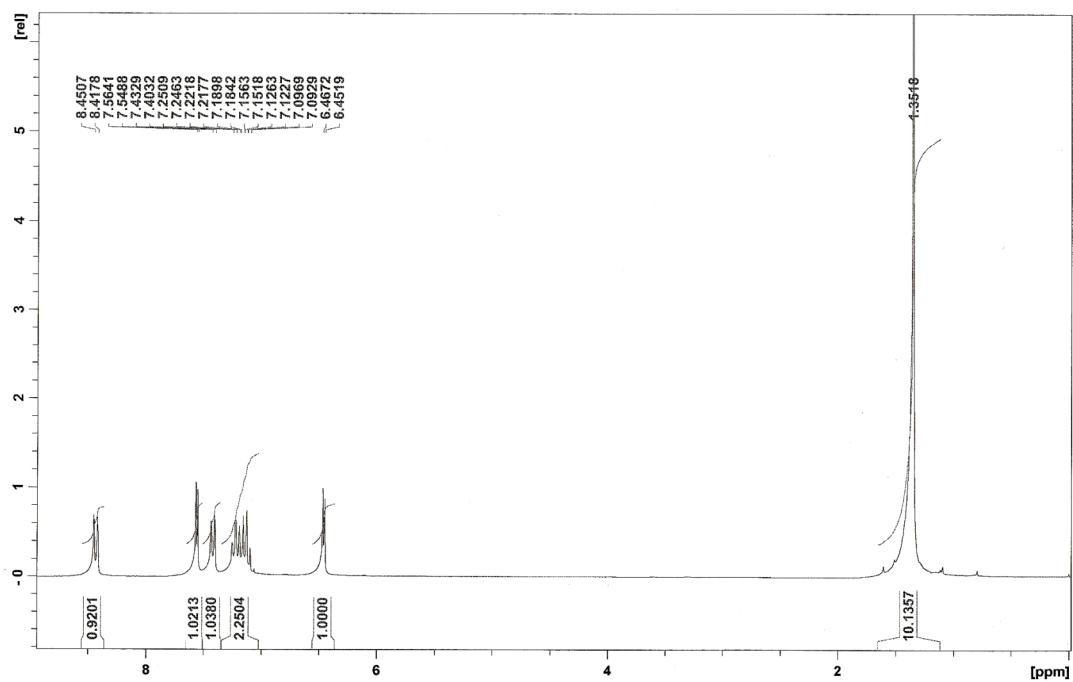




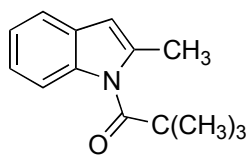




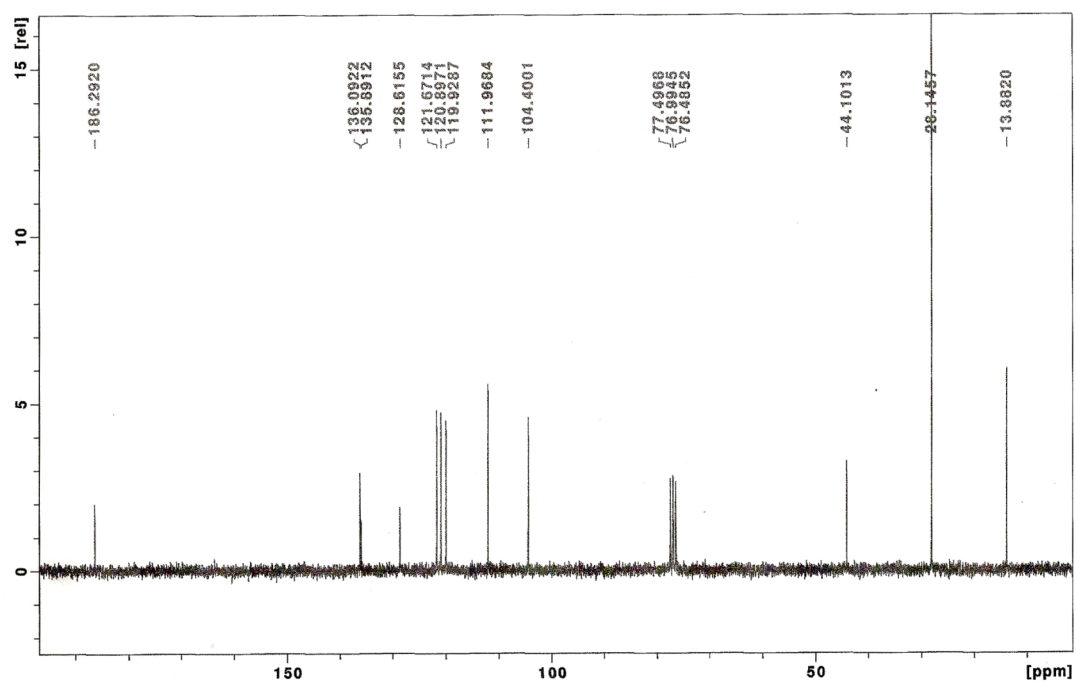
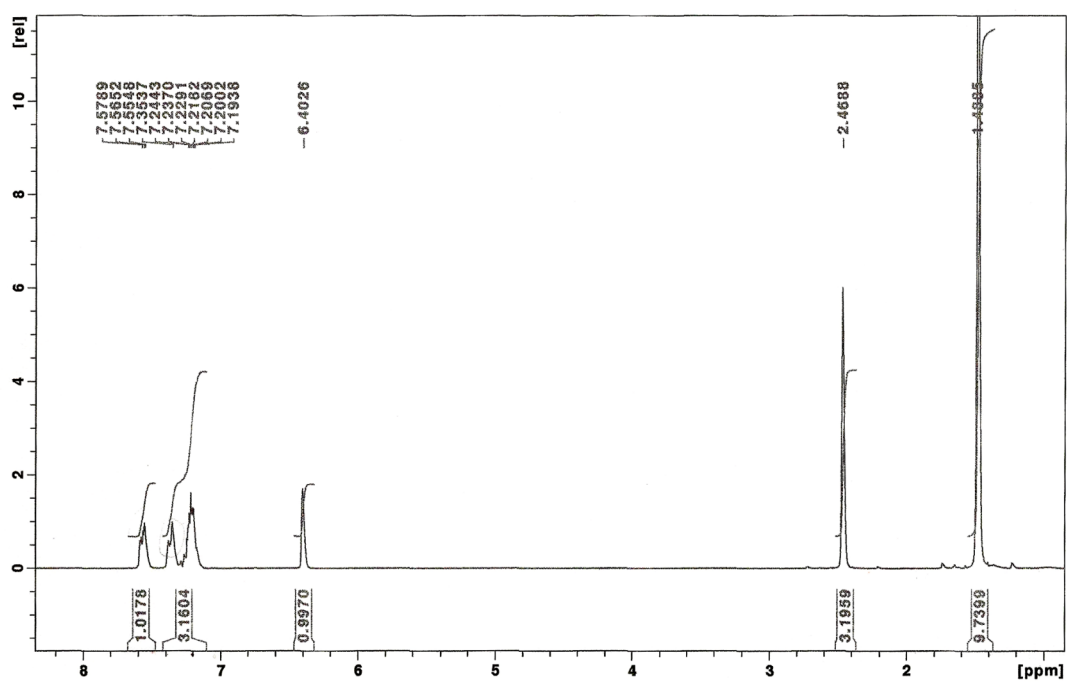


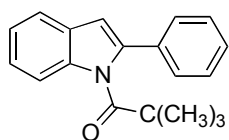
**58**



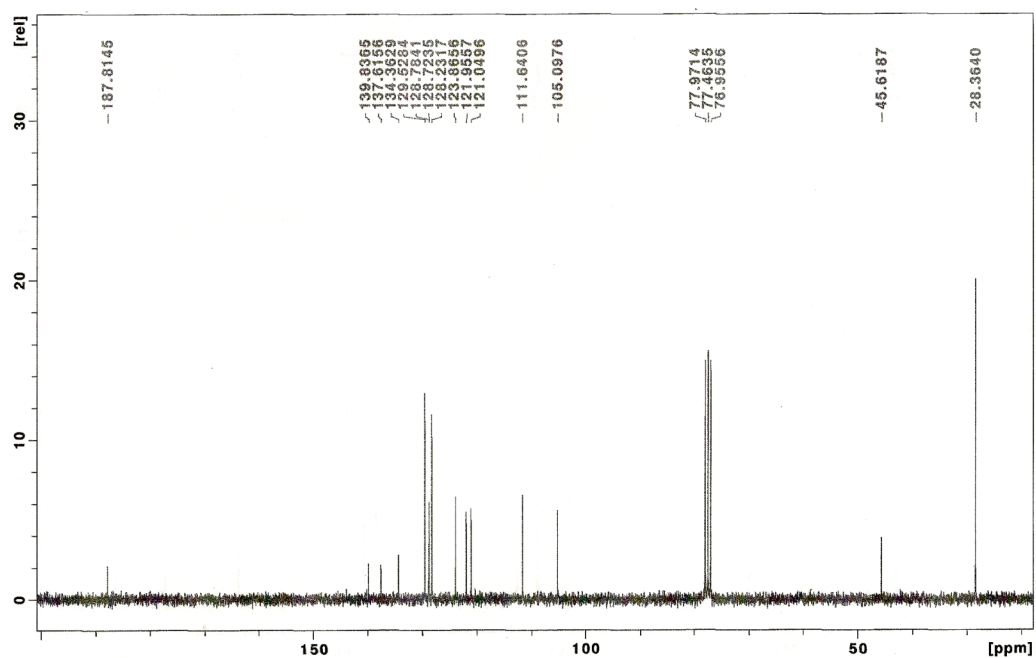
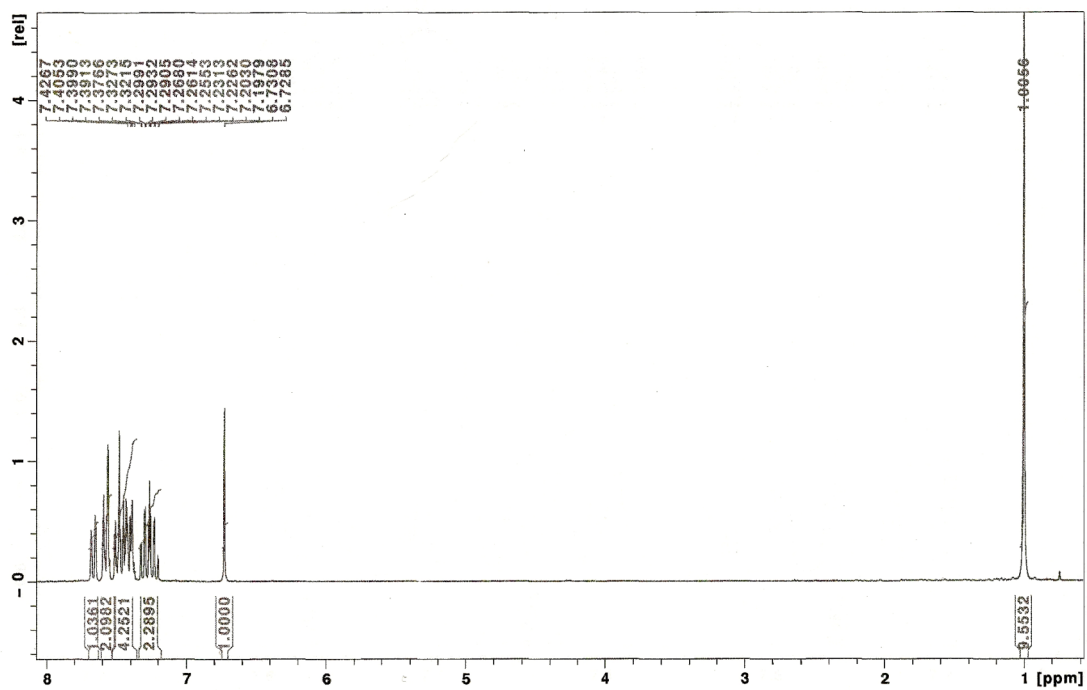


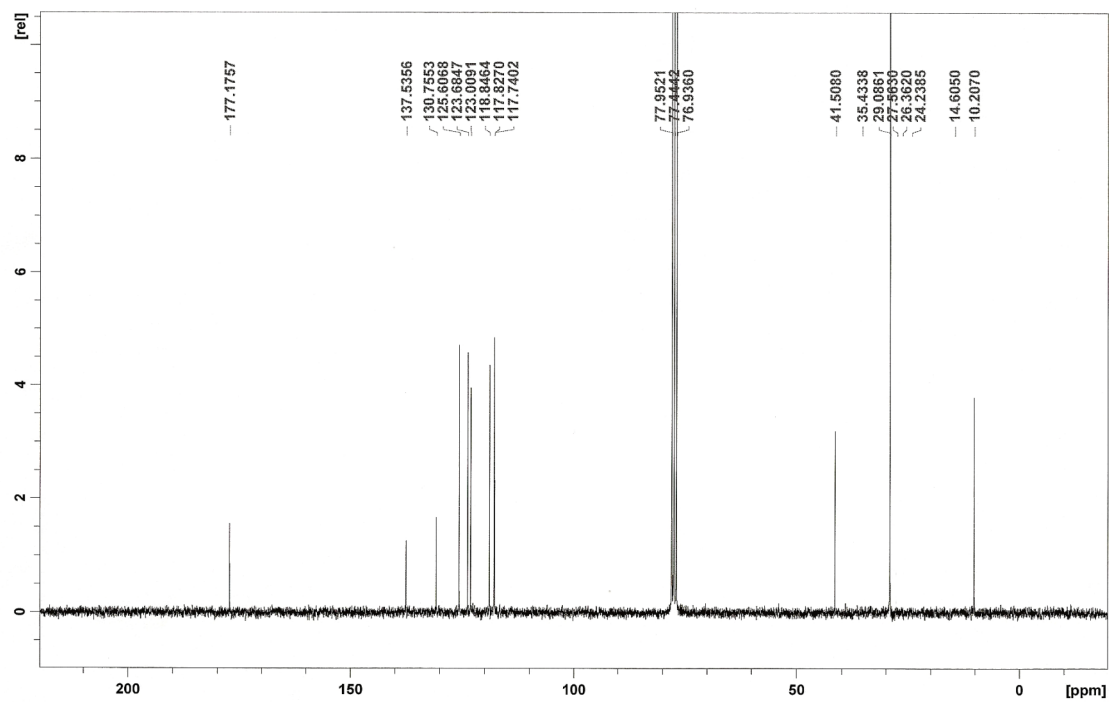
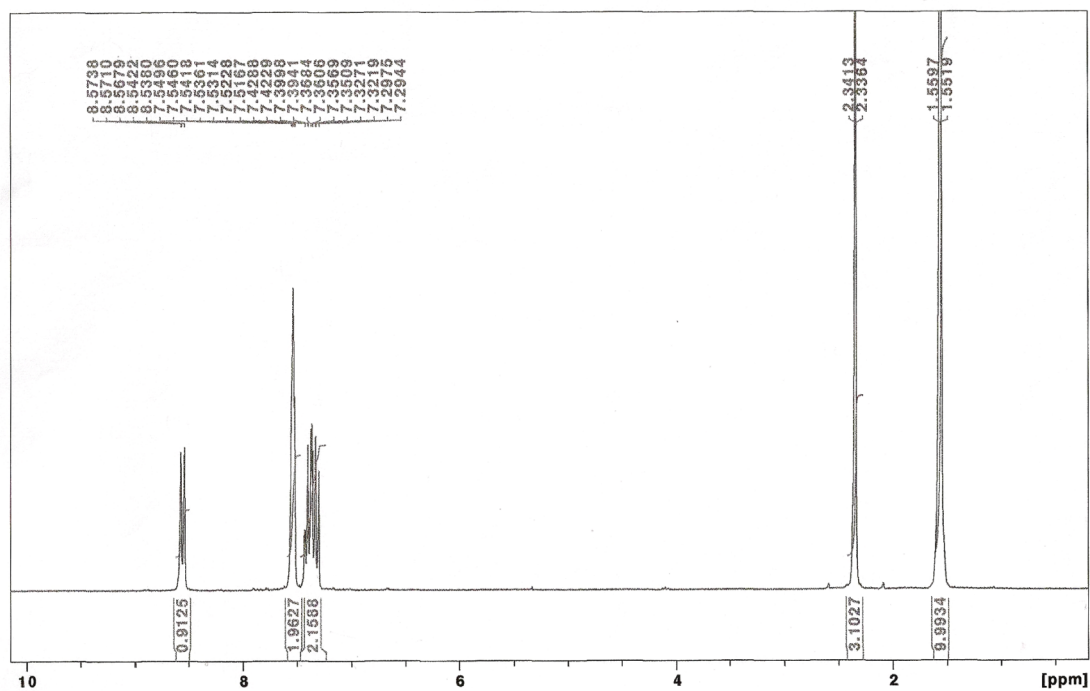
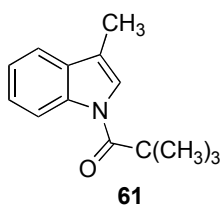
59

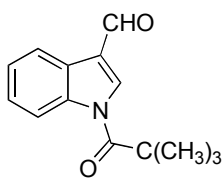




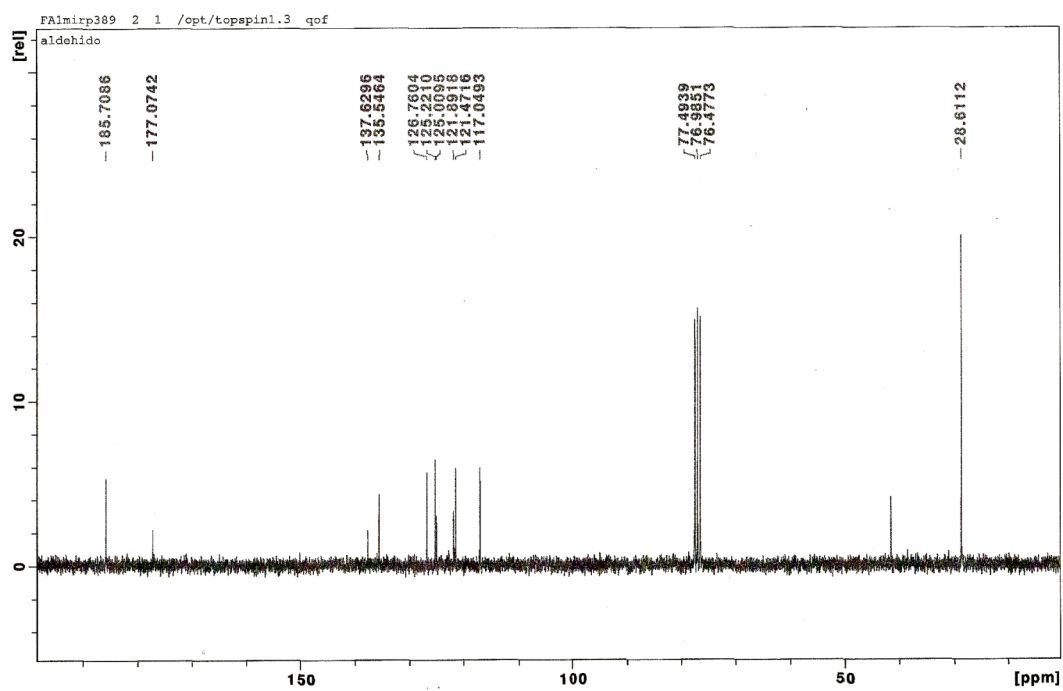
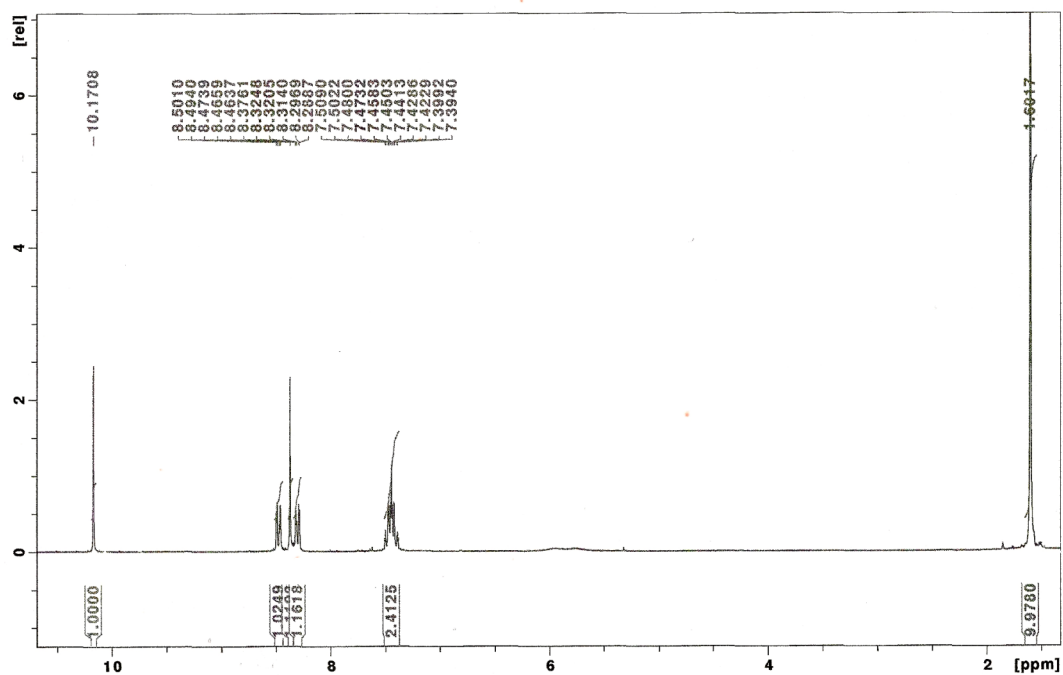
60

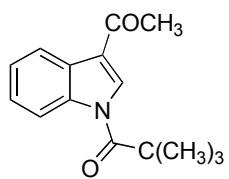




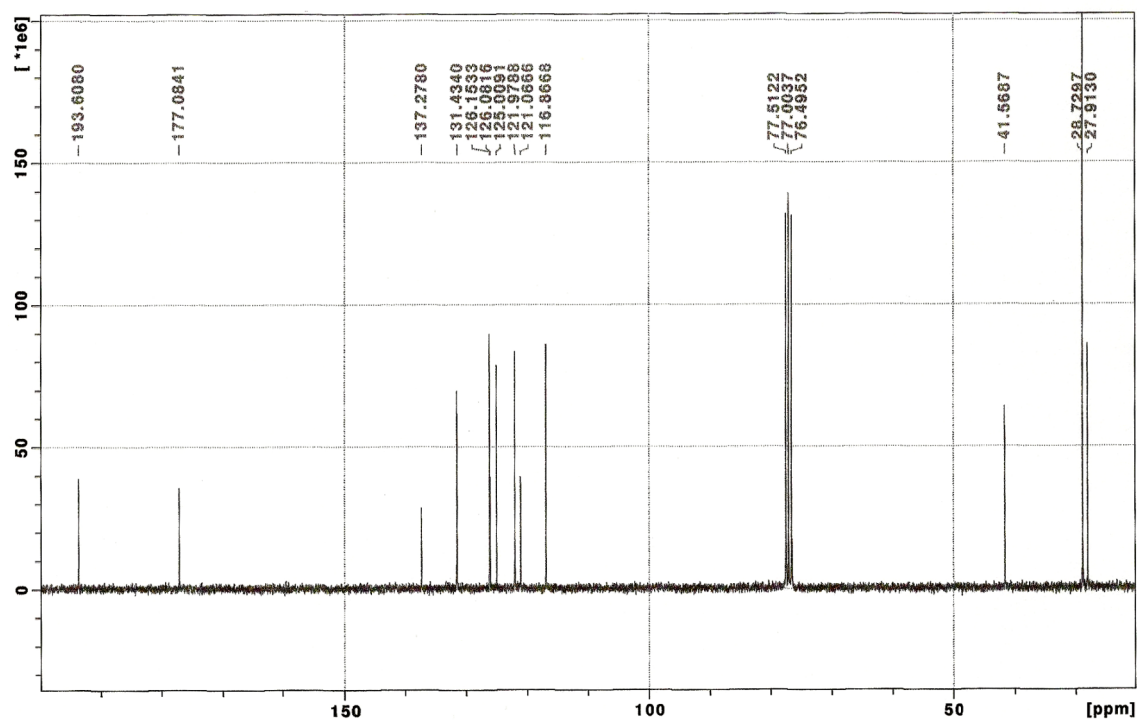
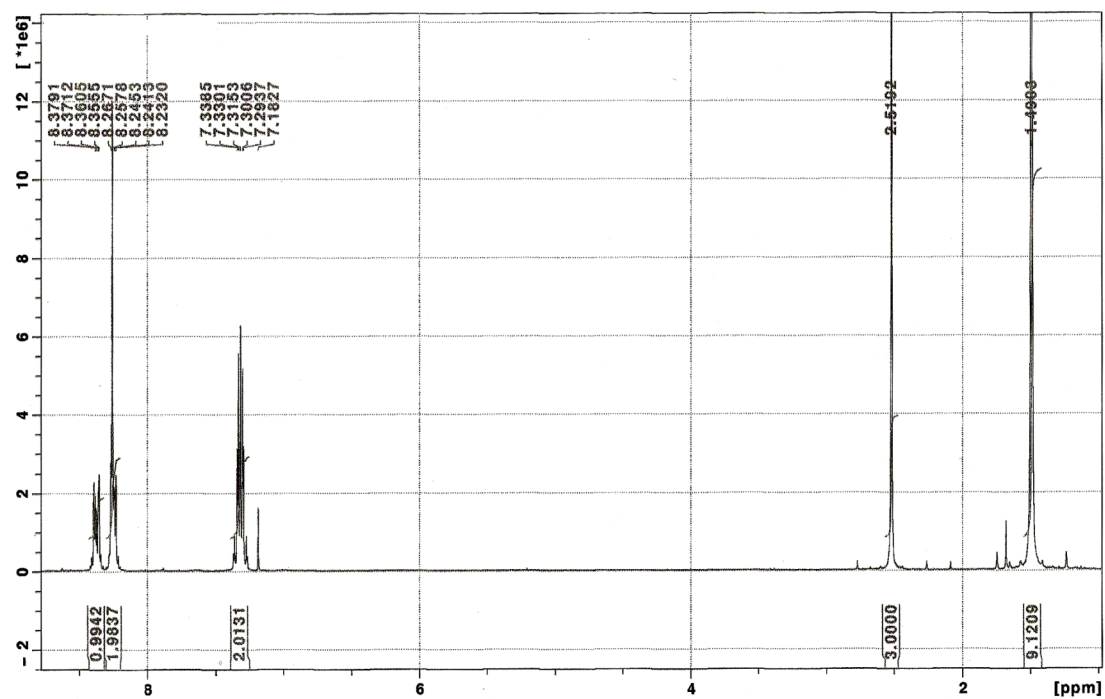


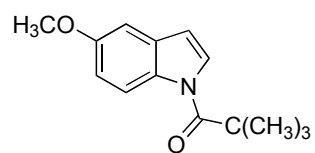
62



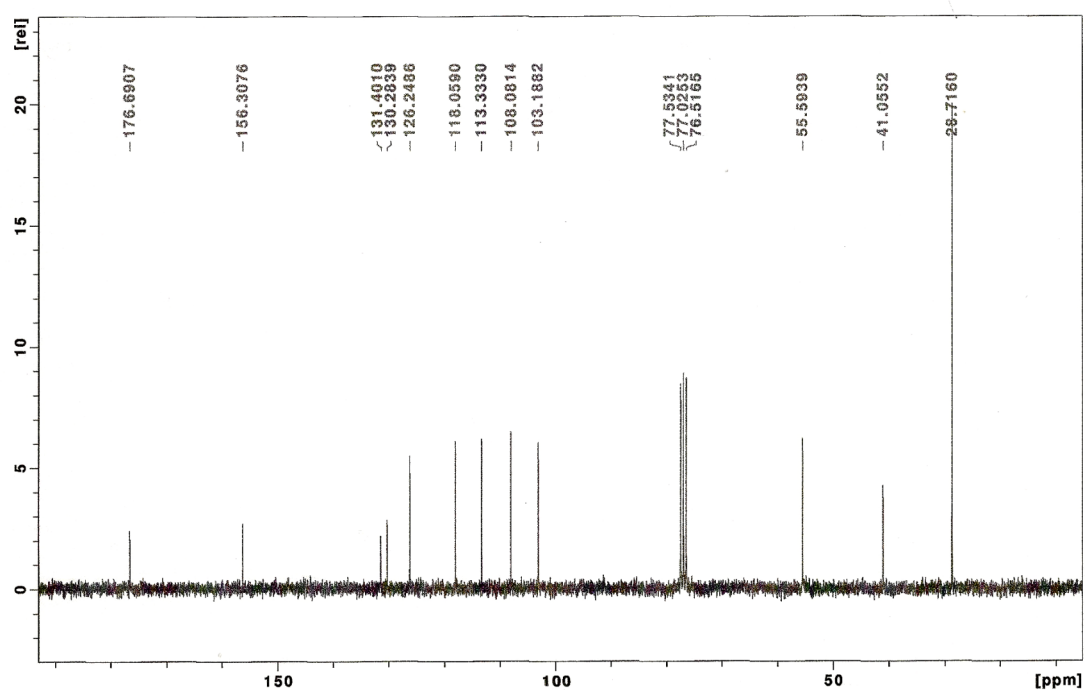
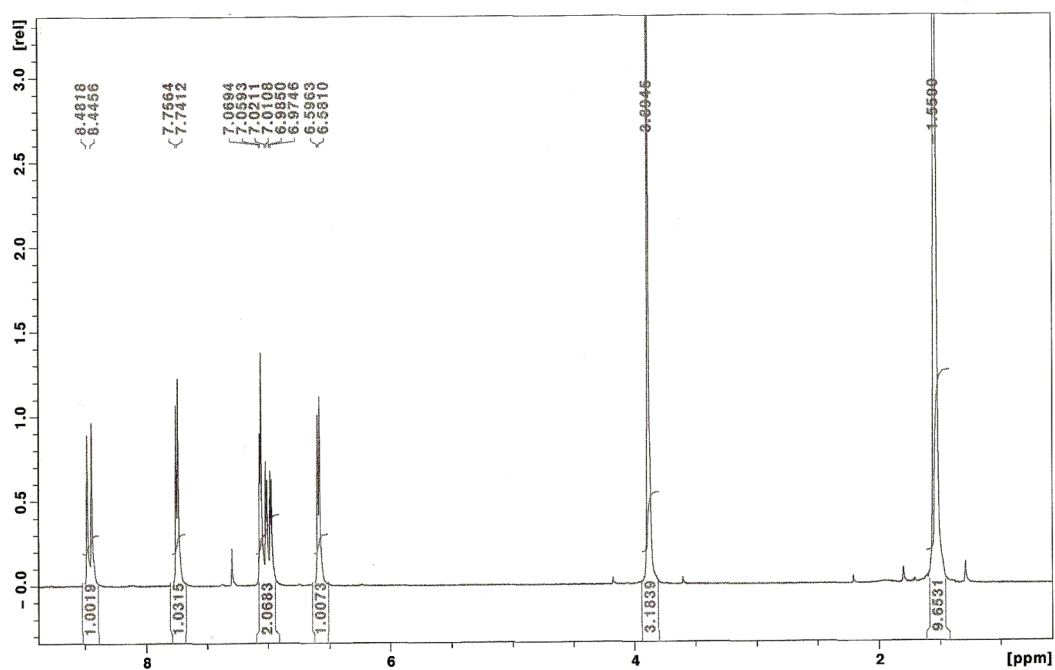


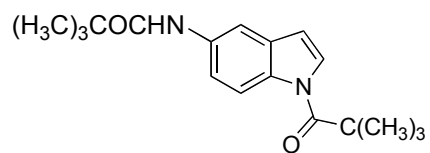
63



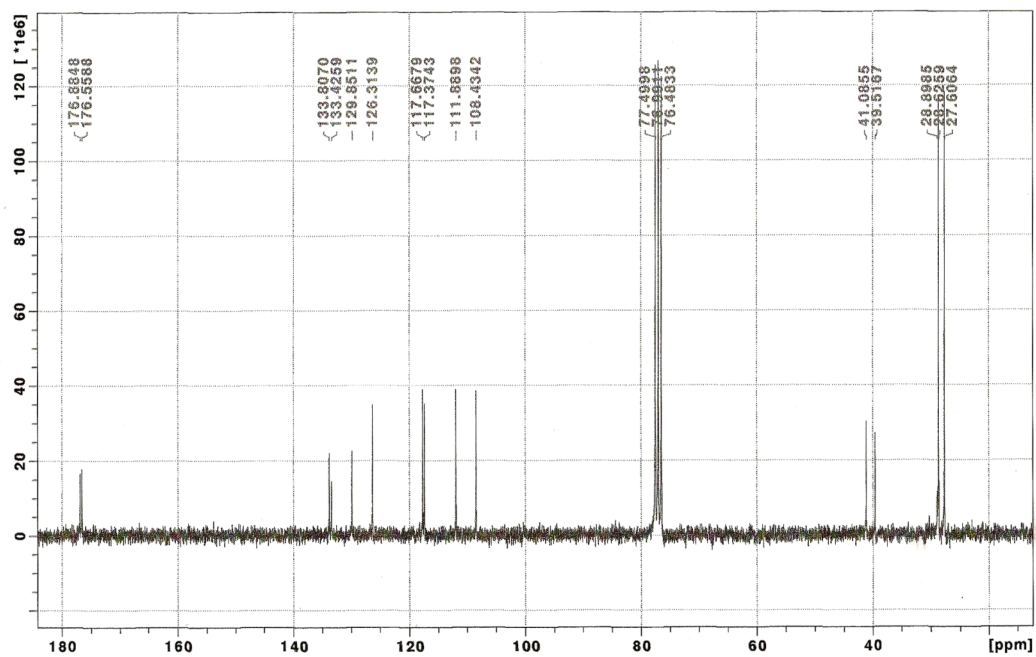
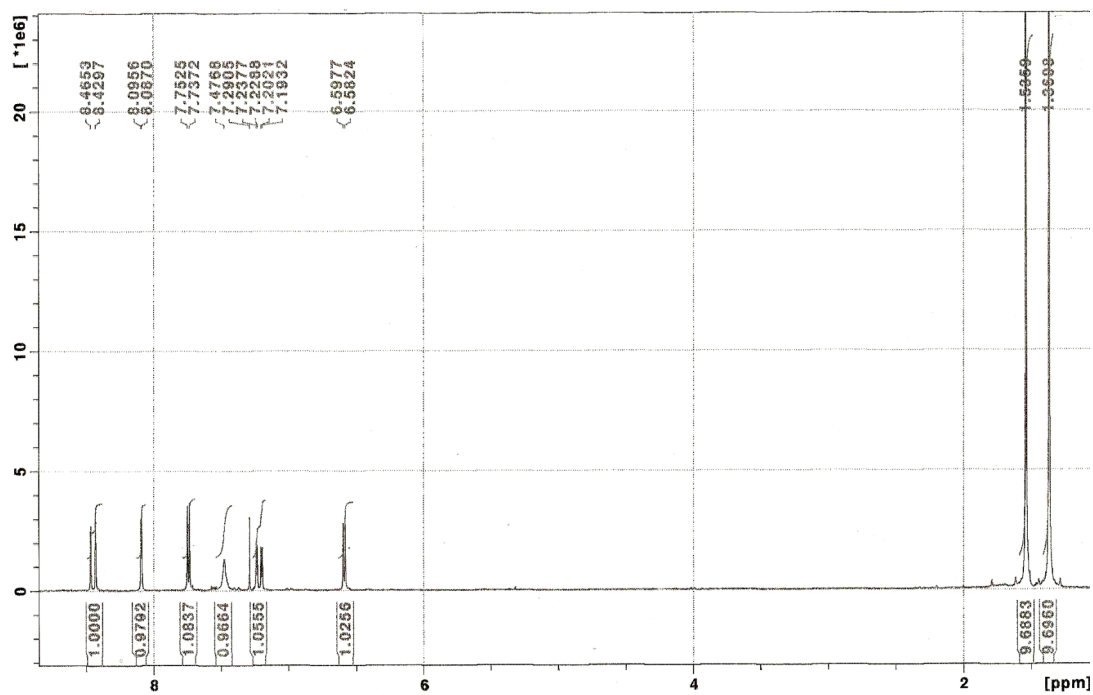


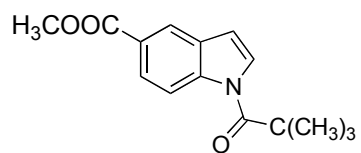
65



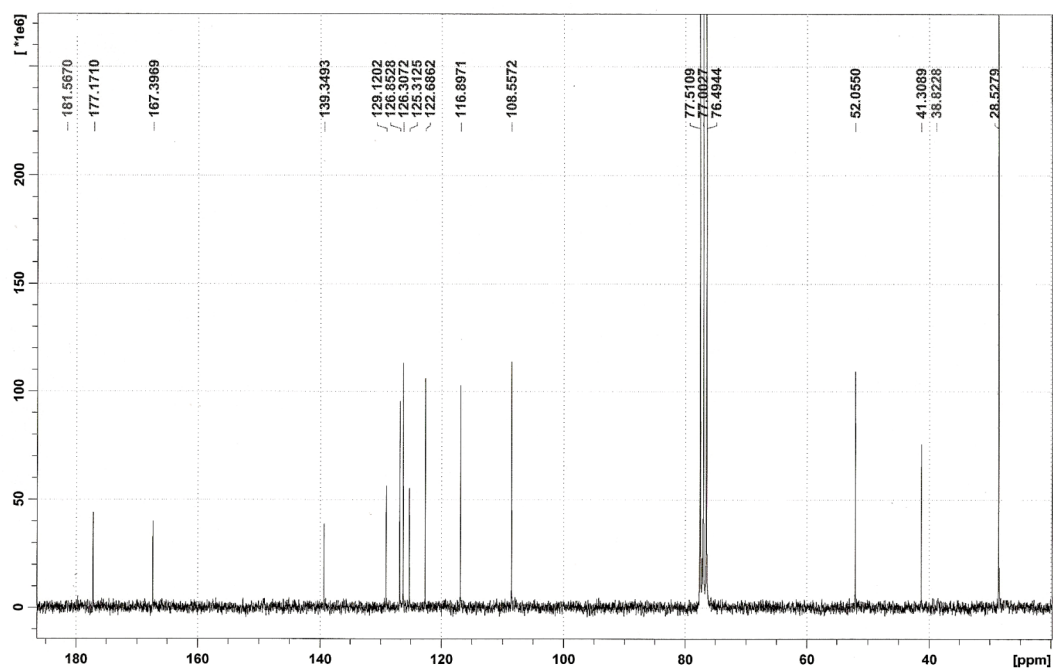
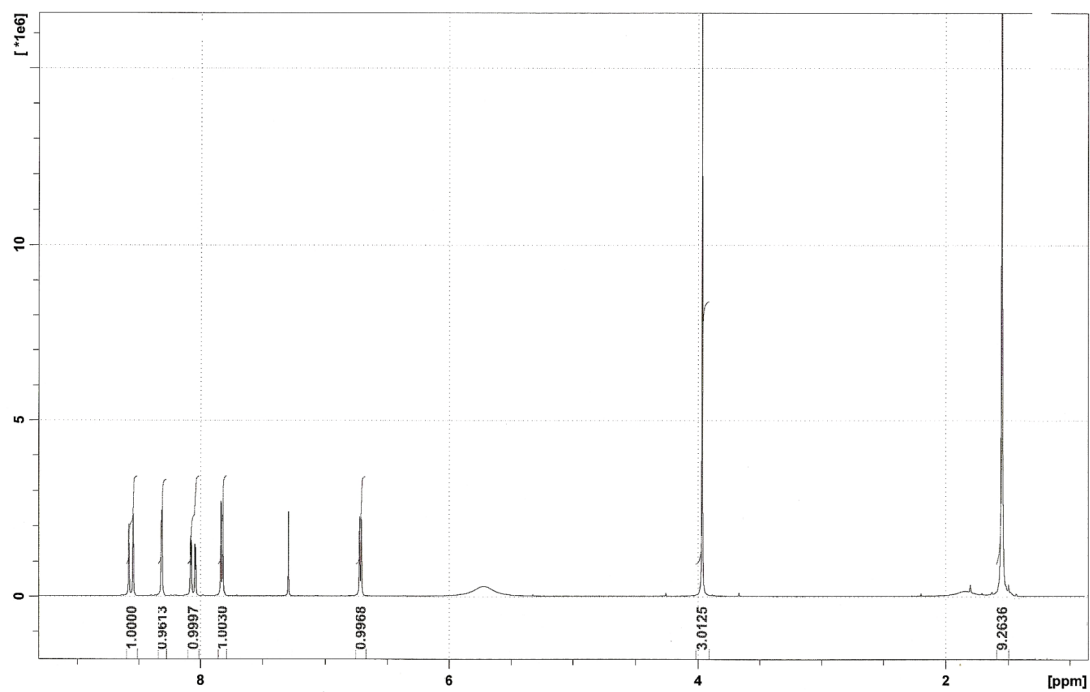


66

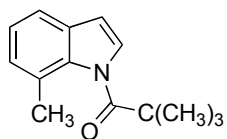




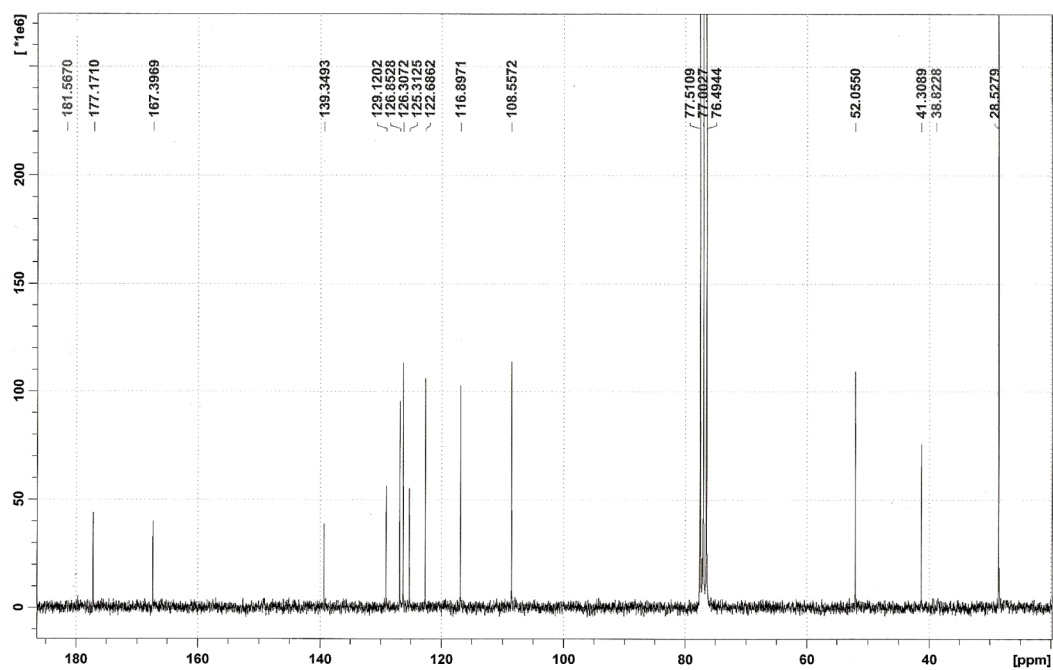
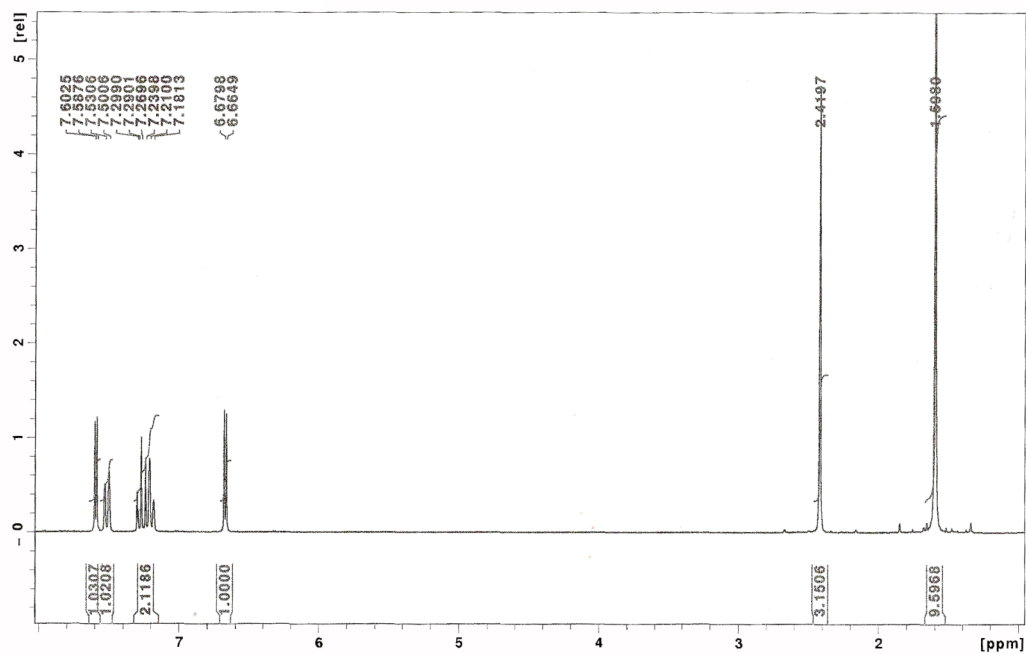
67

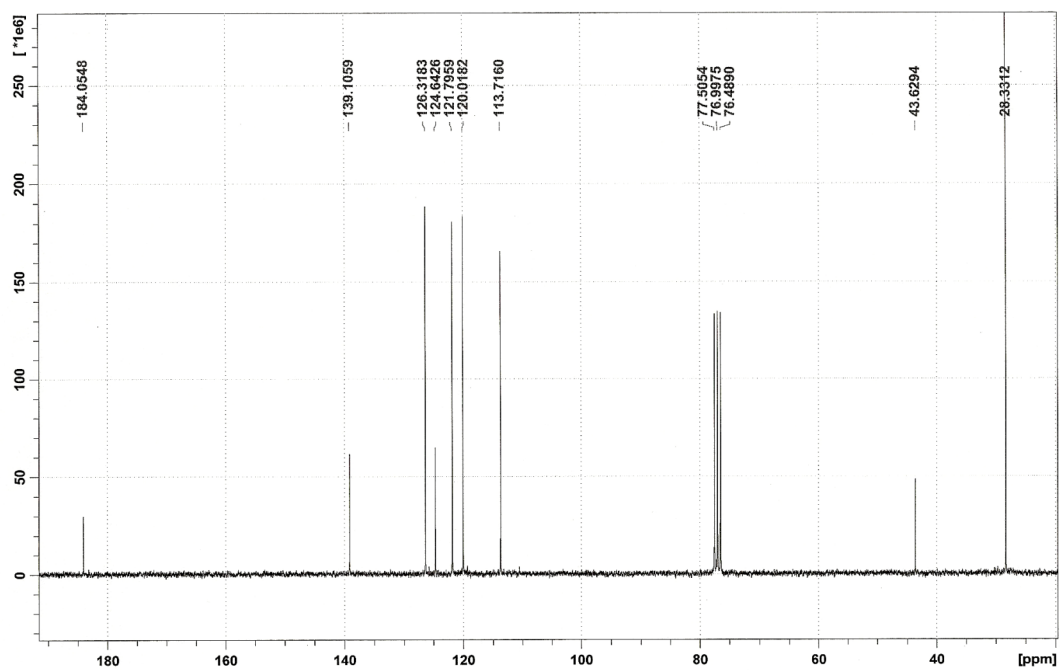
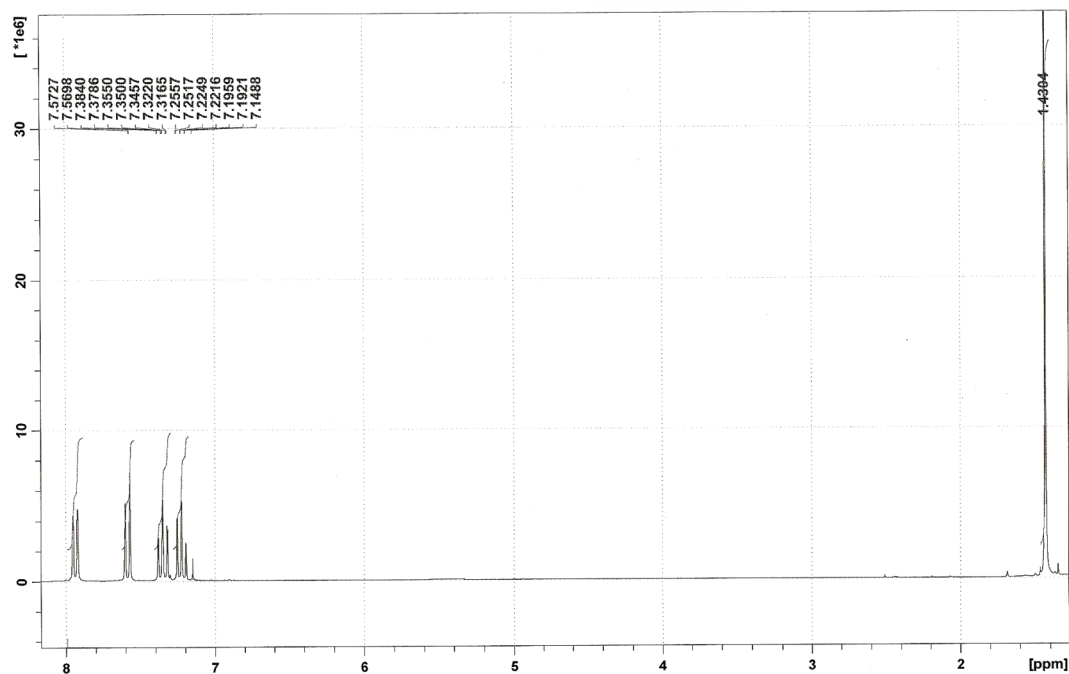
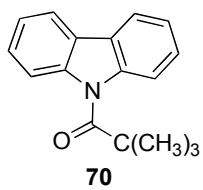


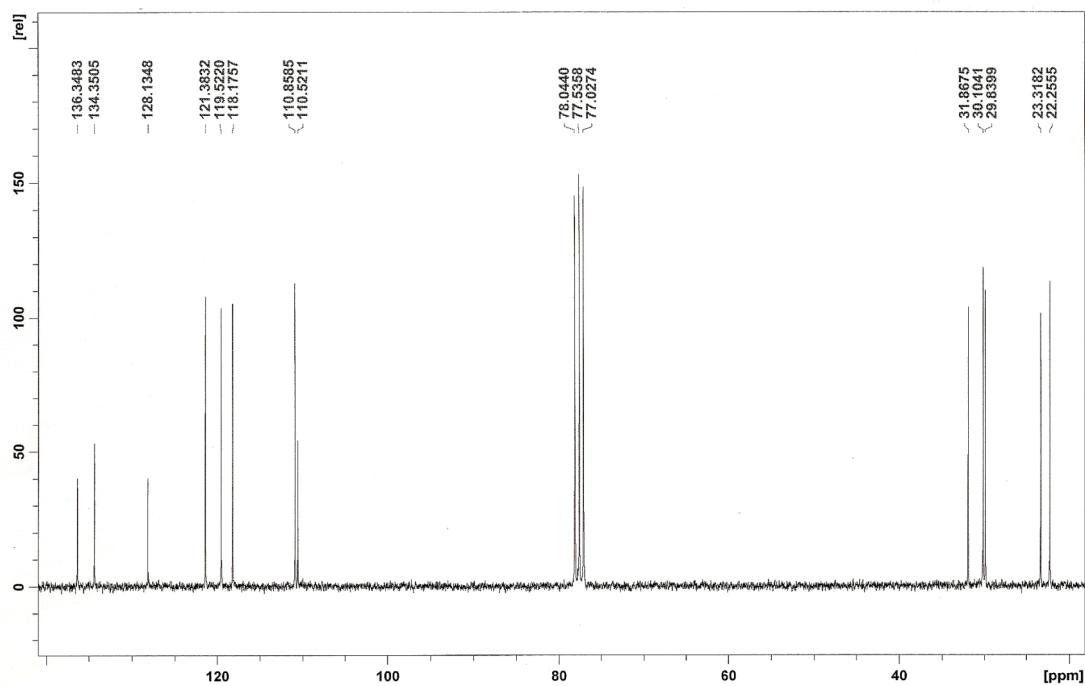
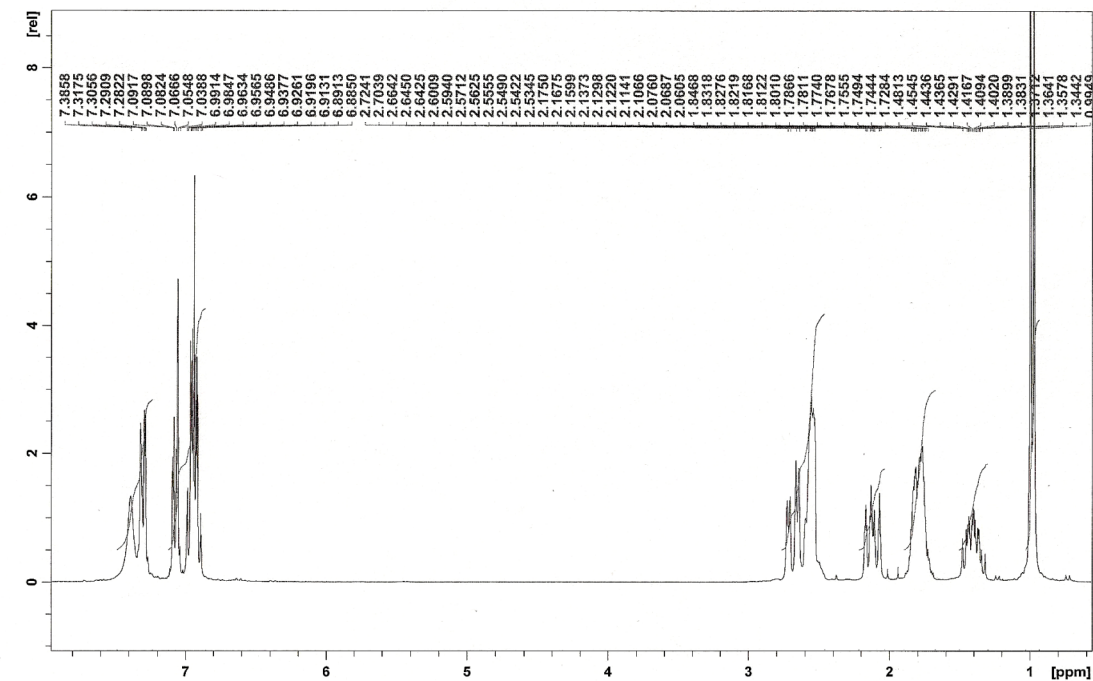
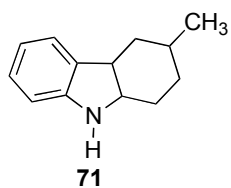


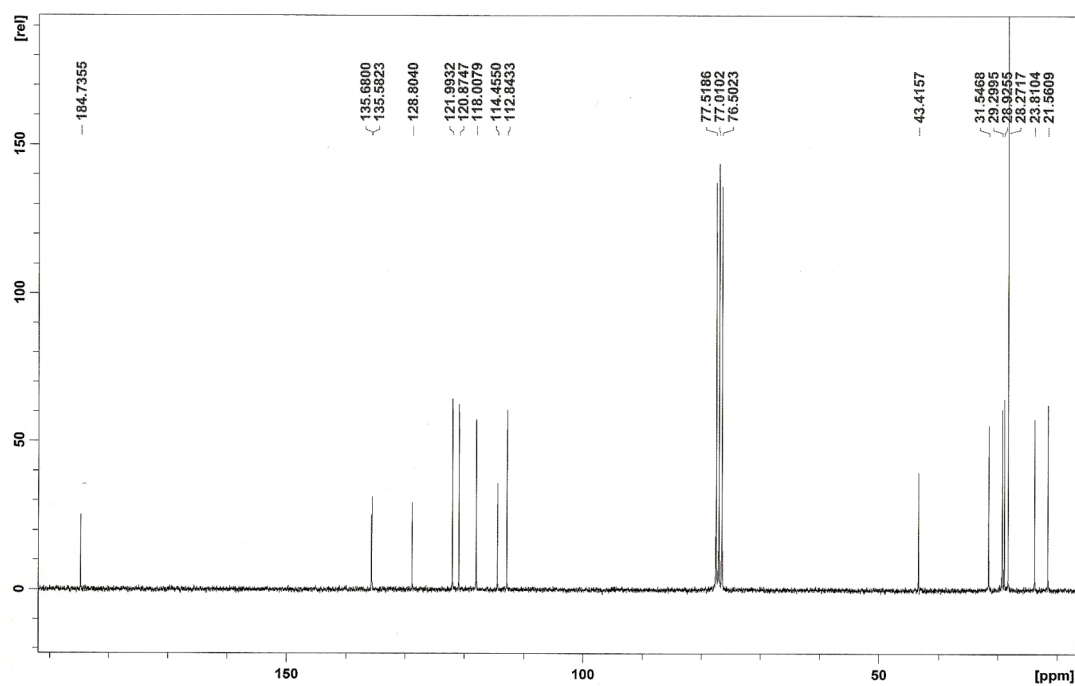
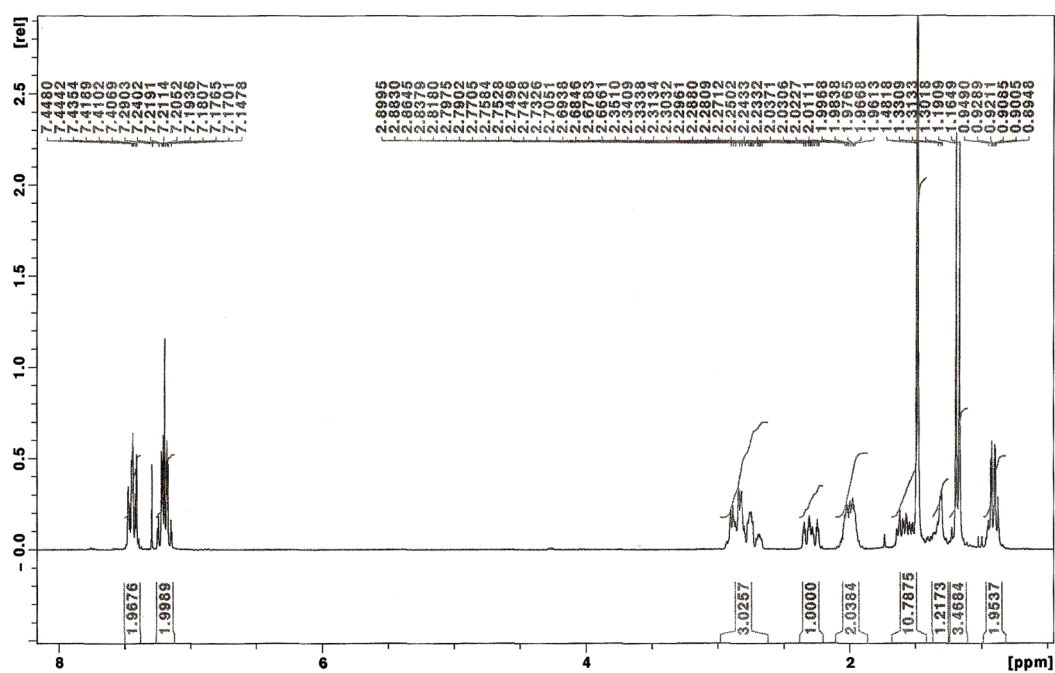
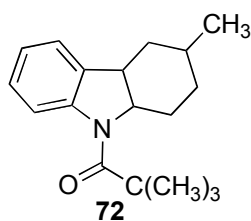


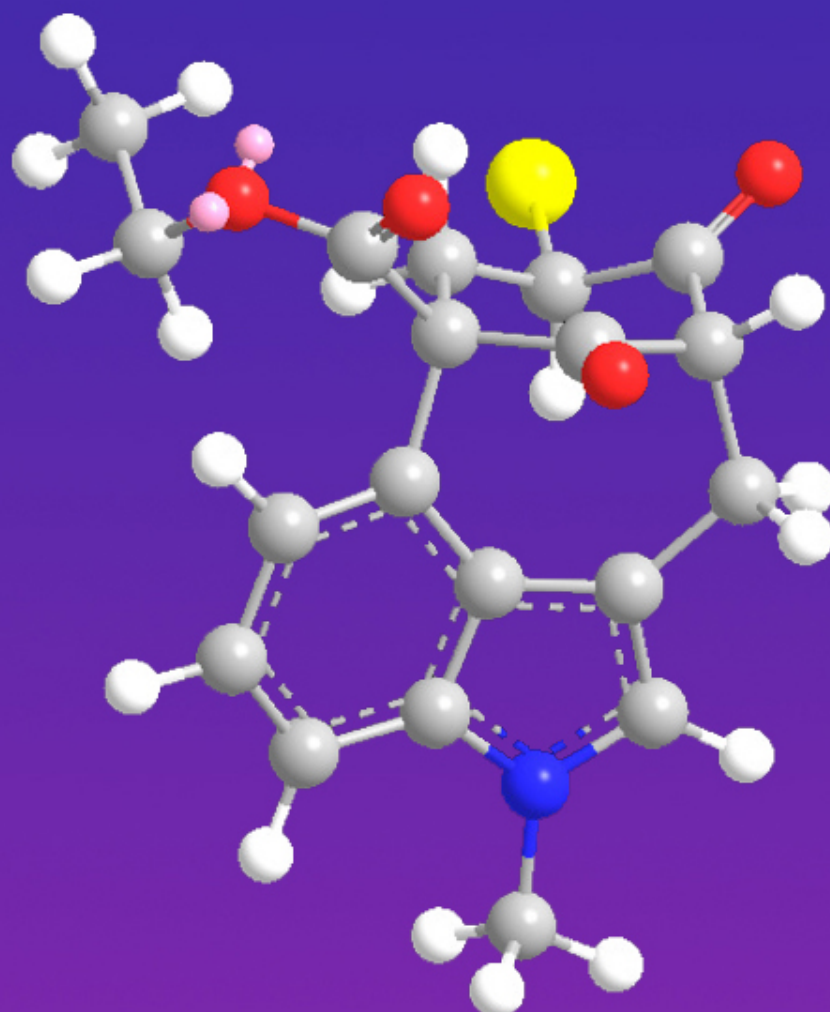
68











UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE FARMACIA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA